



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

**SON DÖNEM KALP YETMEZLİĞİNDE
VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMPLANTE
EDİLMİŞ HASTALARDA PREOPERATİF VE
POSTOPERATİF BİYOMOLEKÜL DÜZEYLERİNİN
MORTALİTE VE MORBİTİDEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah MAŞTA

Antalya, 2025



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

**SON DÖNEM KALP YETMEZLİĞİNDE
VENTRİKÜL DESTEK CİHAZI İMPLANTE
EDİLMİŞ HASTALARDA PREOPERATİF VE
POSTOPERATİF BİYOMOLEKÜL DÜZEYLERİNİN
MORTALİTE VE MORBİTİDEYE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdullah MAŞTA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlhan GÖLBAŞI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi asistanlık eğitimimde bana göstermiş oldukları ilgi ve desteklerinden dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Ömer BAYEZİD, Prof. Dr. Cengiz TÜRKAY, Prof. Dr. İlhan GÖLBAŞI, Prof. Dr. Ozan ERBASAN ve Dr. Öğr. Üyesi Salih ÖZÇOBANOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim sürecinde tüm tecrübelerini paylaşan ve bana çok şey kazandıran, özellikle tez çalışmamda bana desteklerini esirgemeyen ve her konuda yardımcı olan tez danışman hocam Prof. Dr. İlhan GÖLBAŞI'na,

Bu zorlu yıllarda birbirimize destek olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Eğitim hayatımın devamlılığının vazgeçilmezleri olan bölüm çalışma arkadaşlarıma, anesteziyoloji ve reanimasyon, ameliyathane, kalp ve damar cerrahisi yoğun bakım ve servisi öğretim üyesi, asistan ve hemşirelerine,

Hayatımın her döneminde bana destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

Bu zorlu süreçte en başından beri yanımda olan hayat ve yol arkadaşım Leyla KARAKAŞ ve Emirhan AKDAĞ'a

En içten teşekkürlerimle ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ix
Tablolar Dizini	xii
Şekiller Dizini	xiv
Grafikler Dizini	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetmezliği	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Patofizyoloji	7
2.2. Kalp Yetmezliği Tipleri ve Sınıflandırılması	8
2.2.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	9
2.2.2. Risk Faktörleri	10
2.2.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	10
2.2.2.2. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği	10
2.2.2.3. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği	11
2.3. Sınıflandırma	11
2.4. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Testler	13
2.4.1. Öykü ve Fizik Muayene	13
2.4.2. Kalp Yetersizliğinde Belirtiler	14
2.4.3. Nefes Darlığı	14
2.4.4. Fizik Muayene Bulguları	14
2.4.5. Tanıda Fizik Muayenenin Yeri	15
2.4.6. Ek Tetkiklerin Önemi	15
2.5. Framingham Kalp Yetmezliği Kriterleri	15
2.6. Elektrokardiyogram (EKG)	17
2.6.1. Kalp Yetersizliğinde EKG'nin Rolü	17

2.6.2. EKG’de Yaygın Anormallikler	17
2.6.3. EKG’nin Klinik Kullanımı	17
2.7. Arka-Ön Akciğer Grafisi (PA AG) ve Kalp Yetersizliği Bulguları	18
2.7.1. Tipik Görüntüler	18
2.7.2. Diğer Kalp Yetersizliği Bulguları	18
2.8. Ekokardiyografi (EKO) ve Kardiyak Değerlendirmedeki Yeri	18
2.9. Laboratuvar Testleri	19
2.9.1. Natriüretik Peptid	19
2.9.2. Kardiyak Troponin T veya I	20
2.9.3. Rutin Laboratuvar Testleri	20
2.9.4. Transözofageal Ekokardiyografi (TEE)	21
2.9.5. Stres Ekokardiyografi	22
2.9.6. Koroner Anjiyografi	22
2.9.7. Egzersiz Testi	22
2.9.8. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	23
2.9.9. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	24
2.9.10. Radyonükleer Anjiyografi (Myokard Perfüzyon Sintigrafisi)	24
2.9.11. Genetik Testler	25
2.9.12. Endomiyokardiyal Biyopsi	25
2.10. Kalp Yetmezliğinde Tedavi	25
2.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	25
2.10.2. İlaç Tedavisi	26
2.10.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri	26
2.10.2.2. Beta-Blokerler	27
2.10.2.3. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)	28
2.10.2.4. Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörleri (ARNI’ler)	28
2.10.2.5. Diüretikler	28
2.10.2.6. Aldosteron Antagonistleri	29
2.10.2.7. Kardiyak Glikozitler	29
2.10.2.8. Pozitif İnotropik Ajanlar	31
2.10.2.9. Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri	32
2.10.2.10. Kalsiyum Kanal Blokerleri	33

2.10.3. Statinler	33
2.11. Destek Cihazları ve Cerrahi	34
2.11.1. Cerrahi Dışı Cihaz Tedavisi	34
2.11.1.1. Pacemaker, implante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör	34
2.11.1.2. Ultrafiltrasyon ve Hemodiyaliz	34
2.12. Kalp Yetmezliğinde Cerrahi Tedavi Modaliteleri	35
2.12.1. Mekanik Dolaşım Desteği	37
2.12.2. Tarihçe	38
2.12.3. Kısa Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri	40
2.12.4. İntra-Aortik Balon Pompası (İABP)	41
2.12.5. Abiomed BVS 5000I	41
2.12.6. Tandem Heart	41
2.12.7. Impella	42
2.12.8. Ekstrakorporeal Membran Oksijenatörü (ECMO)	42
2.12.9. Uzun Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri	42
2.12.10. Pulsatil VDS'ler	43
2.12.11. Sentrifugal VDS'ler	45
2.12.12. İdeal Cihaz	48
2.13. Hasta Seçim Kriterleri ve Endikasyonlar	49
2.13.1. Transplantasyona Köprüleme (Bridge to Transplantation, BTT)	49
2.13.2. BTT İçin Hasta Seçim Kriterleri	50
2.13.3. İyileşmeye Köprüleme (Bridge to Recovery, BTR)	50
2.13.4. Kalıcı Tedavi (Destination Therapy, DT)	51
2.13.5. DT İçin VAD Kontrendikasyonları	51
2.13.6. Karara Kadar Köprüleme (Bridge to Decision, BD)	52
2.13.7. Hasta Seçimi ve Zamanlamanın Önemi	52
2.13.8. ESC Kılavuzuna Göre VAD Endikasyonları	53
2.14. INTERMACS Sınıflaması ve LVAD Zamanlaması	54
2.14.1. INTERMACS Sınıflaması	54
2.14.1.1. INTERMACS Seviye I (Çöküş ve kritik durum)	54
2.14.1.2. INTERMACS Seviye II (Hızlı kötüleşme, inotropik bağımlılık)	54
2.14.1.3. INTERMACS Seviye III (Bağımlı ancak stabil durum)	54

2.14.1.4. INTERMACS Seviye IV (Tekrarlayan dekompanseasyon)	54
2.14.1.5. INTERMACS Seviye V (Evde sınırlı yaşam süren hastalar)	55
2.14.1.6. INTERMACS Seviye VI (Hafif semptomatik hastalar)	55
2.14.1.7. INTERMACS Seviye VII (Düşük riskli, stabil hastalar)	55
2.15. Ventriküler Destek Sistemlerinde Kontrendikasyonlar	57
2.15.1. Kesin Kontrendikasyonlar	57
2.15.2. Rölatif Kontrendikasyonlar	57
2.16. LVAD ve İmmünolojik Yanıt	58
2.17. LVAD Komplikasyonları	59
2.17.1. Kanama	59
2.17.2. Sağ Ventrikül Yetmezliği (RVF)	60
2.17.2.1. Tromboembolik Olaylar	62
2.17.2.2. LVAD Trombozu	62
2.17.2.3. Enfeksiyon	63
2.17.2.4. Aort Kapak Patolojileri	63
2.18. Kalp Transplantasyonu	63
2.18.1. Kalp Nakline Kontrendikasyonlar	64
2.18.1.1. Kesin Kontrendikasyonlar	64
2.18.1.2. Rölatif Kontrendikasyonlar	65
2.18.2. Cihazların Kalp Nakline Etkisi	65
2.19. LVAD ve Biyomoleküller	66
2.19.1. B-Tipi Natriüretik Peptid (BNP)	67
2.19.1.1. Tanımı ve Fizyolojik Etkileri	67
2.19.1.2. BNP'nin Kalp Yetmezliğindeki Rolü	68
2.19.1.3. Natriüretik Peptid Sistemi	69
2.19.2. Nörohormonal Aktivasyon	70
2.19.2.1. Sempatik Sinir Sistemi	70
2.19.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)	72
2.19.2.3. Kalp Yetmezliğinde Aldosteronun Rolü ve Klinik Etkileri	74
2.19.2.4. Klinik Önemi	75
2.19.3. Prokalsitonin	75
2.19.4. von Willebrand Faktörü (vWF)	77

2.19.5. Plazma ve Subendotelyal vWF	77
2.19.6. Endotelyal Disfonksiyon ve Neoanjiyogenez	78
3. MATERYAL VE METOD	80
3.1. Hasta Seçimi ve Takibi	80
3.2. Dışlanma Kriterleri	81
3.3. Veri Analizi	81
4. BULGULAR	82
5. TARTIŞMA	103
5.1. Aldosteron	109
5.2. Renin	112
5.3. Prokalsitonin	112
5.4. NT-proBNP	114
5.5. von Willebrand Faktör	115
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	116
7. ÖZET	118
8. ABSTRACT	121
9. KAYNAKLAR	124
10. EKLER	152
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı	152

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACT	Etkinleşmiş Pıhtılaşma Zamanı
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA/ACC	Amerikan Kalp Birliği / Amerikan Kardiyoloji Koleji
AIV	Anterior İnterventriküler Ven
AKS	Akut Koroner Sendrom
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ARNI	Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü
ARVC	Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi
ASA	Asetil Salisilik Asit
ASD	Atriyal Septal Defekt
AV	Atriyovenrikül
BNP	B-Tipi Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTT	Kalp Nakline Köprüleme
CVP	Santral Venöz Basıncı
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DIC	Damar İçi Pıhtılaşma
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenatörü
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GC	Guanylat Siklaz
GIS	Gastrointestinal Sistem
GPIb	Glikoprotein Ib
IABP	İntra-Aortik Balon Pompası

ICD	İmplant edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KKY	Kronik Kalp Yetmezliği
KMP	Kardiyomiyopati
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
KY	Kalp Yetersizliği
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
MDDS	Mekanik Dolaşım Destek Sistemi
MET	Metabolik Eşdeğer
MR	Manyetik Rezonans
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonist
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR-proANP	Natriüretik Peptid
NEP	Neprelizi
NHLBI	(ABD) Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NPR	Natriüretik Peptid Reseptör
NT-proBNP	N-Terminal proBNP
NYHA	New York Heart Association
OMT	Optimal Medikal Tedavi
PA AG	Arka-Ön Akciğer Grafisi
PAR-1	Proteaz-Aktif Reseptör-1
PCWP	Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PVAD	Paracorporeal Ventriküler Assist Device
QOL	Yaşam Kalitesi
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
REDHOT	Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial
RV	Sağ Ventrikül
RVAD	Sağ Ventriküler Destek Cihazı

RVF	Sağ Ventrikül Yetmezliği
SNS	Sempatik Sinir Sistemi
SVO	Serebrovasküler Olay
TAH	Total Yapay Kalp
TDI	Doku Doppler Görüntüleme
TEE	Transözofageal Ekokardiyografi
TMR	Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyonu
TSH	Tiroid-Stimulan Hormon
VAD	Ventriküler Destek Cihazı
VDC	Ventriküler Destek Cihazı
VDS	Ventriküler Destek Sistemi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VSD	Ventriküler Septal Defekt
vWF	von Willebrand faktör

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. 2021 ESC kılavuzuna göre KY etiyojijisinde rol oynayan hastalıklar	6
2.2. Aktivite çizelgesi	12
2.3. Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC) Sınıflandırması	13
2.4. Framingham Kriterleri	16
2.5. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) Sınıflaması	56
4.1. Biyolojik özellikler	82
4.2. Etiyoloji	82
4.3. Sigara kullanımı	82
4.4. Eşlik eden hastalık	83
4.5. INTERMACS Skoru	83
4.6. Preoperatif ölçüm değerleri	84
4.7. Postoperatif 1. gün ölçüm değerleri	85
4.8. Postoperatif 1. ay ölçüm değerleri	85
4.9. Postoperatif morbidite	85
4.10. Postoperatif ölüm	86
4.11. Post operatif perikardiyal efüzyon varlığına göre ölçüm değerleri	86
4.12. İskemik SVO varlığına göre ölçüm değerleri	87
4.13. GİS kanama varlığına göre ölçüm değerleri	89
4.14. RVF varlığına göre ölçüm değerleri	90
4.15. Postoperatif ECMO varlığına göre ölçüm değerleri	91
4.16. Postoperatif IABP varlığına göre ölçüm değerleri	92
4.17. Biyomarker değerlerinin ölçümler arası değişimi	94

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
4.18.	Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin post operatif perikardiyal efüzyon üzerindeki etkisi	94
4.19.	Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin iskemik SVO varlığı üzerindeki etkisi	95
4.20.	Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin GIS kanama varlığı üzerindeki etkisi	95
4.21.	Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin RVF varlığı üzerindeki etkisi	96
4.22.	Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin postoperatif ECMO üzerindeki etkisi	96
4.23.	Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin postoperatif IABP üzerindeki etkisi	97

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Aksiyel akım pompaları	43
2.2. Tamamen implante edilebilir cihazlar	44
2.3. Heartware VAD	46
2.4. HeartMate III	47

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Post operatif perikardiyal efüzyon varlığına göre postoperatif 1. ay aldosteron	87
4.2. İskemik SVO varlığına göre preoperatif prokalsitonin, postoperatif 1. ay aldosteron ve postoperatif 1. ay prokalsitonin	88
4.3. Postoperatif IABP varlığına göre postoperatif 1. ay aldosteron	93
4.4. Pro-BNP düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi	98
4.5. Renin düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi	99
4.6. Aldosteron düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi	99
4.7. Prokalsitonin değerlerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi	100
4.8. von Willebrand faktör değerlerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi	101

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğu sonucunda dolum veya pompa fonksiyonlarının yetersizliği ile seyreden; nefes darlığı, yorgunluk, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, mental durum değişiklikleri ve abdominal semptomlar gibi belirtilerle ortaya çıkan kompleks bir klinik sendromdur. Fonksiyonel sınıflaması, semptom şiddeti ve günlük yaşam aktivitelerine etkisini değerlendirmeye yönelik olarak New York Heart Association (NYHA) kriterlerine göre yapılmakta olup, hastalar I'den IV'e kadar dört sınıfta değerlendirilmektedir.

Günümüzde ileri evre kalp yetmezliği tedavisinde sol ventrikül destek cihazları (LVAD), özellikle kalp nakli bekleyen veya nakil için uygun olmayan hastalarda yaşam süresini ve kalitesini artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu cihazların getirdiği sürekli akımlı dolaşım, doğal hemodinamik dengenin bozulmasına ve çeşitli biyomoleküler yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Özellikle vasküler ve nöro hormonal sistem üzerinde belirgin etkiler oluşturmakta; renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, inflamatuvar belirteçlerde artış ve endotelial stresle ilişkili moleküler değişimler gelişebilmektedir.

Bu bağlamda, LVAD sonrası gelişen komplikasyonların yalnızca mekanik etkilerle değil, biyokimyasal parametrelerdeki dinamik değişimlerle de yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde sınırlı sayıda çalışma, LVAD uygulanan hastalarda bu biyomarker değişimlerinin postoperatif komplikasyonlara etkisini değerlendirmiştir.

Bu çalışma, kliniğimizde 2022-2024 yılları arasında son dönem kalp yetmezliği nedeniyle ventrikül destek cihazı implante edilmiş 22 hastada, preoperatif ve postoperatif dönemlerde renin, aldosteron, prokalsitonin, Pro-BNP ve von Willebrand faktör (VWF) düzeylerinin zamansal değişimini incelemeyi ve bu parametrelerin kanama revizyonu, serebrovasküler olay, IABP gereksinimi gibi klinik morbiditelerle ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışma kapsamında hastaların biyomarker düzeyleri zaman serisi biçiminde analiz edilmiş;

ayrıca biyokimyasal değişimlerin komplikasyonlarla olan istatistiksel ilişkileri ortaya konmuştur.

Amacımız, LVAD sonrası biyobelirteç dinamiklerinin daha iyi anlaşılması ile klinik izlemi güçlendirmek, komplikasyonları öngörebilmek ve hasta yönetimini biyobelirteç temelli bir yaklaşımla daha güvenli ve kişiselleştirilmiş hale getirebilmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Tanım

KY için ilk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumudur” olarak dile getirilirken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” demiştir (1). Günümüzde KY’nin bir sendrom olduğu ve hastaların semptom ve fizik bulgularıyla tanımlanması gerektiği görüşü ön plandadır. KY, normal dolum basınçlarına rağmen, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (2).

Kalp yetmezliği hastaları hastaneye; genellikle nefes darlığı, halsizlik ve bitkinlik şikayetleriyle başvurumaktadırlar. Bu şikayetler çoğunlukla hayat kalitesini etkilemekte, sıvı retansiyona bağlı ödeme neden olabilmekte ve/veya pulmoner ve splantik konjesyona sebebiyet vermektedir.

Bazı hastalar, ödem belirtileri olmadan egzersiz intolerans gösterebilirken; çoğunluğu bu şikayetlere ödem, halsizlik ve nefes darlığı da eklenerek hastaneye başvurumaktadır. Aşırı sıvı birikimine veya düşük kalp debisine bağlı semptomlar genellikle egzersizle birlikte artmaktadır. Fizikî muayene bulguları ise sol ventrikül (LV) doluş basıncındaki artış, volüm yüklenmesi, düşük debi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomegalinin varlığı doğrultusunda ortaya çıkar. Sıvı yüklenmesinin üç önemli bulgusu pulmoner konjesyon, boyunda venöz dolgunluk ve periferik ödemdir (3).

Volüm fazlası olmadan kalp yetmezliği belirtileri gösteren hasta gruplarının artması ile birlikte eski tanımlarda geçen “konjesif kalp yetmezliği” tanımı yerine kalp yetmezliği tanımı tercih edilmeye başlanmıştır.

Kalp yetersizliğinin (KY) tanı ve yönetiminde, altta yatan kardiyak etiyolojinin belirlenmesi büyük klinik önem taşımaktadır. KY genellikle sistolik ya da diyastolik ventriküler disfonksiyona yol açan miyokardiyal bir bozukluğun sonucu olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, kapak yapılarındaki patolojiler,

perikardiyal hastalıklar, endokardiyal tutulumlar, ritim bozuklukları veya kardiyak iletim sistemine ait disfonksiyonlar da KY gelişiminde etkili olabilir.

Altta yatan kardiyak patolojinin doğru bir şekilde tanımlanması, hastaya özgü tedavi stratejilerinin belirlenmesini sağlar. Örneğin, kapak hastalığına bağlı KY’de cerrahi kapak onarımı veya replasmanı gerekebilirken; düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastalarda kanıta dayalı farmakolojik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Taşikardiye bağlı kardiyomiyopatilerde ise kalp hızını kontrol altına almayı hedefleyen tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bu nedenle, KY’nin altında yatan nedenlerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi, etkili ve hedefe yönelik bir tedavi yaklaşımının temelini oluşturur.

2.1.2. Epidemiyoloji

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 ≥ 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 (6). KY görülme sıklığı genel nüfusta %1-3 iken, 70 yaş sonrası %10’a, 80 yaş sonrası %15-20’lere çıkmaktadır (7).

Türkiye’de KY prevalansını ve prediktörlerini araştırmak adına yapılmış bir çalışma olan, 35 yaş ve üzeri rastgele seçilen 4650 kişi ile yapılan HAPPY çalışmasında; erişkinlerde KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı mutlak değerleri sırasıyla %2,9 ve %4,8; tahmini değerleri ise sırasıyla %6,9 ve %7,9 olarak saptanmıştır. EF %50’nin altında olan KY hastalarının prevalansı erkeklerde, EF ≥ 50 olan KY hastalarının prevalansı ise kadınlarda daha yüksek olarak saptanmış ve genel toplamda KY ve asemptomatik sol ventrikül

disfonksiyonu prevalansı her iki cinsiyet arasında benzer saptanmıştır. Çalışmanın diğer bir sonucu olarak, Türkiye’de erişkinlerde KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı, daha genç bir nüfus barındırmasına karşın Batılı ülkelerden daha yüksek saptanmıştır. Diğer ülkeler için kanıtlanmış KY risk faktörleri ülkemiz için de geçerli görülmüştür ve KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu popülasyonları diğer ülkelerle benzer demografik özelliklere ve risk faktörlerine sahip olduğu izlenmiştir. Çalışma sonucunda; asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanı ve tedavisi ile bu disfonksiyonun KY’ne ilerlemesinin engellenmesi ülkemizdeki KY prevalansını anlamlı olarak azaltacağı düşünülmüştür (8).

2.1.3. Etiyoloji

Kalp yetersizliği etiyojisinde rol oynayan birçok majör etmen, kalpte hasar oluşturarak kritik miktardaki miyokart hücresinin işlevinde veya yapısında değişikliğe veya kaybına yol açarak, KY kliniğinin ortaya çıkmasına neden olur. KY’ye neden olan başlıca etiyojik faktörler, perikardiyal, miyokardiyal, endokardiyal, valvüler, vasküler, edinsel ve konjenital hastalıklardır. KY’nin etiyojisi ülkeden ülkeye değişiklik gösterebilmektedir. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı ve hipertansiyon, az gelişmiş ülkelerde ise romatizmal kapak hastalığı, enfeksiyonlar ve beslenme bozuklukları en sık rastlanan nedenler arasında sayılabilir (9). Avrupa’da 75 yaş altında KY’nin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır (10).

2021 ESC kılavuzuna göre KY etiyojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır:

Tablo 2.1. 2021 ESC kılavuzuna göre KY etiyojisinde rol oynayan hastalıklar

Koroner Arter Hastalığı	Miyokardiyal infarkt Anjina aritmiler
Hipertansiyon	Korunmuş sistolik fonksiyonlu kalp yetmezliği Malign hipertansiyon/akut pulmoner ödem
Kapak Hastalıkları	Primer kapak hastalıkları (aort darlığı vb.) Sekonder kapak hastalıkları (fonksiyonel regurtasyon v.b.) Konjenital kapak hastalığı
Aritmiler	Atrial aritmiler Ventriküler aritmiler
Kardiyomiyopatiler	Dilate Hipertrofik Restriktif Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati Peripartum Takotsubo sendromu Zehirler: Alkol, kokain, demir, bakır
Konjenital Kalp Hastalığı	Konjenital olarak düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu Şant lezyonları Düzeltilmiş fallot tetralojisi Ebstein anomalisi
İnfektif	Viral miyokarditler Chagas hastalığı HIV Lyme hastalığı
İlaçlar	Antrasiklinler Transtuzumab VEGF inhibitörleri İmmün kontrol inhibitörleri Proteazome inhibitörleri Raf+mek inhibitörleri
İnfiltratif	Amiloid Sarkoidoz Neoplastik
Depo Hastalıkları	Hemokromatozis Fabry hastalığı Glikojen depo hastalıkları
Endomiyokardiyal Hastalık	Radyoterapi Endomiyokardiyal fibrosiz/eozinofili Karsinoid
Perikardiyal Hastalık	Kalsifikasyon İnfiltratif
Metabolik	Endokrin hastalıklar Beslenme hastalıkları (tiamine, b1 vitamini ve selenyum eksiklikleri) Otoimmüne hastalıklar
Nöromusküler Hastalıklar	Friedreich ataksisi Musküler distrofi

2.1.4. Patofizyoloji

Kalp yetersizliğinin (KY) patogenezi tam olarak açıklamak zorlayıcıdır. Temelde sorun, kalbin kardiyak debiyi vct ihtiyaçlarını karşılayacak kadar sağlayamaması durumudur. En yaygın görülen KY türü, miyokardın kasılma işlevindeki bozukluk nedeniyle meydana gelen pompa yetersizliğidir. Bununla birlikte, kalbin gevşeme ve genişleme yeteneğindeki yetersizlik, kapak hastalıkları ve diğer kalp yapılarındaki işlevsel bozukluklar, vasküler ve endokrin hastalıklar da KY'ye yol açabilir.

Kalp yetersizliği oluştuğunda, kardiyak ve ekstra kardiyak hemostaz mekanizmaları devreye girer ve durumu düzeltmeye çalışır. Kardiyak adaptasyon mekanizmaları, sol ventrikülün (LV) atım hacmini normal seviyelerde tutmayı hedefler. Miyokard, akut önyük ve ardyük artışı karşısında, Frank-Starling mekanizmasıyla kontraktilesini artırarak yanıt verir (11). Kronik basınç yüklenmesi ilk olarak ventrikül hipertrofisine neden olur, ardından dilatasyon gelişir ve bu süreç dengelenmeye yol açar. Kronik hacim yüklenmesinde ise ventrikül genişler ve zamanla artan basınç yükü, ventrikül hipertrofisine neden olur. Başlangıçta ventrikül işlevini artıran bu süreç, zamanla kardiyak performansın azalmasına ve KY belirtilerinin ortaya çıkmasına yol açar.

Miyokard performansı ve ejeksiyon fraksiyonundaki (EF) ilerleyici düşüşle birlikte, sistol ve diyastol sonu hacimlerinde artış gözlenir. Ventrikül hacmindeki bu artış, ventrikülün konik şeklinden küresel şekle dönüşmesine neden olur ve bu durum ventriküler yeniden şekillenme (remodeling) olarak adlandırılır (12). Ventrikül dilatasyonu ve yeniden şekillenme, papiller kasların pozisyonunun değişmesi, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliklerinin artması gibi sonuçlar doğurur ve bu da kötü prognoz ile kardiyak performansın ciddi şekilde düşmesine yol açar. Akut miyokard enfarktüsü sonrasında yeniden şekillenme, enfarktüs bölgesinde başlar. Zamanla enfarktüs alanında inceltme ve dilatasyon gelişir, nihayetinde tüm ventrikülde bu değişiklikler gözlenir. Hipertansiyonlu hastalarda ise yeniden şekillenme, sol ventrikül işlevinin ve kavitesinin korunmuş olmasına rağmen, kalınlaşmış ventrikül duvarları (konsantrik ventrikül hipertrofisi) şeklinde görülür (13).

Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları, intravasküler hacim ve vasküler direnci değiştirir. Bu süreçlerde, sempatik-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptitler, arginin-vasopresin, prostaglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi bir dizi mekanizma etkin rol oynar (14, 15).

2.2. Kalp Yetmezliği Tipleri ve Sınıflandırılması

Kalp yetersizliğini (KY) tanımlamak için en yaygın kullanılan yöntem, ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçülmesidir. EF, atım hacminin (diyastol sonu hacmi ile sistol sonu hacminin farkı) diyastol sonu hacmine bölünmesiyle hesaplanır. Sol ventrikül kasılma ve boşalma işlevlerinde azalma olan hastalarda, diyastol sonu hacmindeki artış nedeniyle atım hacmi korunabilir. Toplumda, klinik kalp yetersizliği sendromu olan hastaların yaklaşık %50'sinde ejeksiyon fraksiyonu korunmuş durumdadır (16).

2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) akut ve kronik kalp yetersizliği tanı ve tedavi kılavuzuna göre, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) $\geq$ %50 olan hastalar, "korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği" (KEF-KY) olarak sınıflandırılmaktadır. Sol ventrikül EF %40-49 arasında olan hastalar ise "gri alan" (mid-range) kategorisinde yer alırken, EF $\leq$ %40 olan hastalar "düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği" (DEF-KY) olarak adlandırılmaktadır (17). Gri alandaki hastalar genellikle düşük sistolik işlev bozukluğu riski taşırlar.

DEF-KY tanısı koymak için şu kriterler gereklidir:

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

Orta düzeyde kalp yetersizliği (gri alan) için ise şu kriterler gereklidir:

- Tipik kalp yetersizliği semptom ve bulgularının bulunması,
- Sol ventrikül EF %40-49 arasında,
- Artmış natriüretik peptid düzeyi ve en az bir ek kriterin varlığı:
 - a) Yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyum büyümesi),
 - b) Diyastolik disfonksiyon.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) için gerekli kriterler ise şunlardır:

- Tipik kalp yetersizliği semptom ve bulgularının bulunması,
- Sol ventrikül EF $\geq$ %50,
- Artmış natriüretik peptid düzeyi ve en az bir ek kriterin varlığı:
 - a) Yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atriyum büyümesi),
 - b) Diyastolik disfonksiyon.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY), düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) ile karşılaştırıldığında, farklı etiyolojik ve epidemiyolojik özellikler sergiler (18, 19). KEF-KY'li hastalar genellikle DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, daha obez ve sıklıkla kadın cinsiyetindedir. Bu grup, koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona ise daha sık rastlanan hastalardır. KEF-KY hastalarının prognozu, DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (20).

Kalp yetersizliği şu şekillerde sınıflandırılabilir:

- Fonksiyon bozukluğunun tipi: Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği,
- Klinik tablonun ortaya çıkışına göre: Akut ve kronik kalp yetersizliği,
- Anatomik boşluklara göre: Sağ ve sol kalp yetersizliği,
- Atım hacmine göre: Yüksek ve düşük debili kalp yetersizliği.

2.2.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Sistolik kalp yetersizliği, kanın ventrikülden yeterince ejekte edilememesi nedeniyle meydana gelir ve ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş ile karakterizedir.

Diyastolik kalp yetersizliği ise ventriküllerin yeterince dolamaması, yani ventriküler dolumda kusurların oluşması nedeniyle ortaya çıkar. Diyastolik disfonksiyon, bir ya da her iki ventrikülün dolum basınçlarının artması ve basınç/hacim oranındaki yükselme ile tanımlanabilir (21).

Sistolik kalp yetersizliği genellikle düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olarak bilinirken, diyastolik kalp yetersizliği, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olarak tanımlanır (22).

Diyastolik kalp yetersizliği, "korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve anormal diyastolik fonksiyon ile karakterize klinik bir sendrom" olarak tanımlanır (23).

2.2.2. Risk Faktörleri

Yaşlılık, hipertansiyon, diyabet, obezite ve koroner arter hastalığı hem sistolik hem de diyastolik kalp yetersizliği için önemli risk faktörleridir. Diyastolik kalp yetersizliği, yaşlı kadınlarda daha yaygın görülse de diyastolik disfonksiyon yaşlı erkeklerde daha sık görülmektedir (24). Diyastolik kalp yetersizliğinin en yaygın risk faktörü hipertansiyondur (25).

2.2.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut kalp yetersizliği, genellikle kalp yetersizliğinin yeni veya kötüleşen semptomlarının hızlı bir şekilde ortaya çıkması olarak tanımlanır (26). Ayrıca, kronik kalp yetersizliğinin dekompanseasyonu durumunda da gelişebilir. Akut kalp yetersizliği, hastaneye yatmayı gerektiren, potansiyel olarak hayati tehdit oluşturan bir durumdur ve acil tedavi, genellikle aşırı sıvı yükünün giderilmesine ve hemodinamik stabilitenin sağlanmasına odaklanır. Akut kalp yetersizliği vakalarında, genellikle pulmoner ödem, periferik hipoperfüzyon, periferik ödem ve kardiyojenik şok gibi tablolar gözlemlenir. Kronik kalp yetmezliği bulunan hastalarda, akut dekompanseasyon daha çok tıkanıklık ve sıvı birikimi belirtileriyle (örneğin kilo artışı, egzersizle ilgili nefes darlığı, ortopne ve bağımlı ödem) başvurur, pulmoner ödem veya kardiyojenik şok genellikle daha az belirgindir (27).

2.2.2.2. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği, kalbin anatomik boşluklarına göre sınıflandırıldığında, genellikle pulmoner konjesyona bağı pulmoner ödem veya sistemik konjesyona bağı periferik ödem gibi belirtilerin vurgulandığı durumlar için kullanılır. Pulmoner konjesyonun belirgin olduğu hastaların etiyolojisi genellikle miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, aort veya mitral kapak hastalıkları gibi durumlarla ilişkilidir. Sağ kalp yetmezliğinin nedenleri arasında, sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli, kardiyomiyopati, enfektif endokardit, triküspit kapak yetersizliği,

romatizmal hastalıklar, pulmoner arteriyel hipertansiyon, atriyal septal defekt (ASD), konjenital kalp hastalıkları ve travma sayılabilir (28).

2.2.2.3. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Yüksek debili kalp yetersizliğinin en yaygın nedenleri arasında anemi, tirotoksikoz, sepsisemi, karaciğer yetmezliği ve arteriyovenöz şantlar yer almaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın, kalbin debisinin arttığı durumlarda ortaya çıkan klinik tablolar, sebebe yönelik tedavi ile tamamen düzeltilebilir (29).

2.3. Sınıflandırma

Kalp yetersizliğinin prognozunu değerlendiren ve fonksiyonel kapasiteyi ölçen NYHA (New York Heart Association) sınıflandırması, hastanın öyküsüne dayanarak yapılan bir sınıflamadır. Bu sınıflandırma, hastanın semptomlarının ortaya çıkmadan önce yapabildiği fiziksel efor düzeyine göre yapılır. NYHA sınıflandırmasında hastalar, semptomlarının şiddetine göre dört grupta değerlendirilir:

Sınıf I : Fiziksel aktivite ile sınırlı semptom yoktur, normal aktiviteler yapılabilir.

Sınıf II : Fiziksel aktivite ile hafif sınırlama ve semptomlar (örneğin, egzersizle nefes darlığı veya yorgunluk).

Sınıf III : Fiziksel aktivite ile belirgin sınırlama, normal günlük aktivitelerde semptomlar görülür.

Sınıf IV : Dinlenme halinde bile semptomlar vardır, herhangi bir fiziksel aktivite yapmak mümkün değildir.

Bu sınıflandırma, hastaların özgül aktivitelerine göre bir aktivite çizelgesi oluşturulmasına yardımcı olabilir ve tedavi sürecinde hastanın durumunun izlenmesinde kullanılır (15).

Tablo 2.2. Aktivite çizelgesi

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik eşdeğeri (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Basketbol, kayak, hentbol, 5 mil/saat yürüme gibi.
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4 mil/saat yürüme Hastalar ≥ 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2.5 mil/saat yürüme. Hastalar ≥ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da vardır	Hastalar ≥ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz. Hastalar sınıf III kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştiremez.

METS: Metabolik eşdeğeri

Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC), NYHA sınıflandırmasını da kapsayan yeni bir sınıflama geliştirmiştir. Bu yeni sınıflama, büyük ölçüde hastaların klinik durumuna dayanır ve hekimlerin tedavi yaklaşımlarını, özgül hasta alt gruplarına odaklanarak belirlemelerine olanak tanır. Bu sınıflamada hastalar, genellikle durumlarının ilerlemesiyle daha yüksek sınıflara doğru hareket ediyor gibi gözükse de bazen hastalar, sınıf D'den sınıf C'ye kadar gerileyebilirler (30). Bu esneklik, hastaların tedavi sürecinde yaşanan değişikliklere göre sınıflamanın daha dinamik bir şekilde kullanılmasını sağlar.

Tablo 2.3. Amerikan Kalp Birliği (AHA/ACC) Sınıflandırması

Evre	Tanım	Örnek
a	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
b	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokart enfarktüsü
c	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Nefes darlığı veya egzersize intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar
d	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal ilaç tedavisine rağmen dinlenme sırasında bile kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

Kalp yetersizliğine (KY) bağlı gelişen semptomlar ve fizik muayene bulguları, genellikle akciğer ödemi, sistemik venöz konjesyon ve düşük kardiyak debiye bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak, sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğu ($EF < 40$) olan hastaların yaklaşık %20'sinde klinik kalp yetersizliği semptomları ve bulguları gözlemlenmemektedir. Farmakolojik tedaviye rağmen, kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %20'sinde orta-ileri derecede semptomlar devam etmekte ve bu hastalarda yıllık mortalite oranı %50'ye kadar yükselebilmektedir (30).

2.4. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Testler

2.4.1. Öykü ve Fizik Muayene

Kalp yetersizliği (KY), doğru bir tanı koymak için dikkatli bir klinik değerlendirme gerektirir. Hastanın öyküsü ve fizik muayene, tanının temelini oluştururken, yardımcı laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri bu süreci destekler. NYHA (New York Heart Association) sınıflaması, hastanın fonksiyonel kapasitesini değerlendirerek hastalığın ciddiyeti ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlar.

2.4.2. Kalp Yetersizliğinde Belirtiler

KY'nin en sık karşılaşılan belirtileri arasında nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk yer alır:

2.4.3. Nefes Darlığı

- *Egzersizle Nefes Darlığı*: KY'nin en yaygın semptomudur ve hastaların fiziksel aktivitelerini sınırlayan bir durumdur (31).
- *Paroksizmal Gece Nefes Darlığı*: Özellikle sol ventrikül diyastol sonu basınç artışına bağlı olarak gece ani gelişen nefes darlığı ataklarıdır ve KY için daha özgündür (31).
- *Ortopne*: Hastanın yatariken nefes darlığı yaşaması ve rahatlamak için oturur pozisyona geçme ihtiyacı duymasısıdır. Bu durum pulmoner konjesyona bağlıdır (31).
- *Kuru Öksürük*: Eforla gelişen kuru öksürük, bazen nefes darlığı ile eşdeğer kabul edilir ve pulmoner konjesyonun bir belirtisidir (31).
- *Yorgunluk ve Bitkinlik*: Kronik KY'nin sık görülen semptomlarıdır ancak genellikle özgül değildir. Ayrıca iştahsızlık gibi semptomlar da görülebilir.

2.4.4. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene sırasında KY'ye işaret eden bulgular:

- *Pulmoner Raller*: Akciğerlerde sıvı birikimine bağlı olarak ortaya çıkar ve konjesyonun temel göstergesidir.
- *Periferik Ödem*: Artmış venöz basınca bağlı olarak ayak bileklerinde şişlik şeklinde kendini gösterir.
- *Hepatomegali*: Sistemik venöz konjesyonun bir belirtisidir ancak tek başına düşük tanısal değer taşır.
- *Jugüler Venöz Basınç Artışı*: Sistemik konjesyonun önemli bir bulgusudur.

- *Taşikardi*: KY'nin sık görülen ancak özgül olmayan bir belirtisidir. İleri KY hastalarında, özellikle beta bloker tedavisi altında olanlarda, taşikardi görülmeyebilir.
- *Üçüncü Kalp Sesi (S3)*: İleri KY'de sıkça duyulan ve hastalığın şiddetini gösteren önemli bir fizik muayene bulgusudur (32).

2.4.5. Tanıda Fizik Muayenenin Yeri

Fizik muayene bulguları tanıda yardımcıdır ancak duyarlılığı genellikle düşüktür. KY'ye özgü bulguların yokluğu, hastalığın olmadığını kesin olarak göstermez (32). Kardiyak üfürümlerin varlığı, altta yatan nedenin değerlendirilmesi için araştırılmalıdır.

2.4.6. Ek Tetkiklerin Önemi

KY'den şüphelenilen durumlarda, fizik muayene ve klinik değerlendirme genellikle kesin tanı koymak için yeterli olmaz. Bu nedenle, ek tetkiklerin yapılması önerilir. Bu tetkikler, hastalığın doğrulanması, şiddetinin belirlenmesi ve tedavi sürecinin planlanması açısından kritik öneme sahiptir.

2.5. Framingham Kalp Yetmezliği Kriterleri

1966 yılında gerçekleştirilen 8. Framingham inceleme döngüsünün sonunda, araştırmacılar, çalışma kohortunda kalp yetmezliği prevalansının arttığını gözlemlediler. Bunun üzerine, kalp yetmezliği (KY) tanısı için daha iyi bir klinik değerlendirme sağlamak amacıyla, yaklaşık 20 yıllık veri birikimine dayanan bir dizi klinik kriter geliştirdiler (33, 34).

Framingham Kriterlerinin Önemi

Bu kriterler, katılımcılardan toplanan detaylı klinik veriler ışığında oluşturuldu ve KY'nin tanısında önemli bir yer edindi. KY tanısını destekleyen bu kriterler, belirtiler ve bulguların klinik değerlendirmesiyle, özellikle tanıda kesinlik kazandırmaya yardımcı oldu.

Framingham Kalp Yetmezliği Kriterleri, ana ve yardımcı olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır:

- Ana Kriterler: Tanıda daha belirleyici bulguları temsil eder.
- Yardımcı Kriterler: Tanıyı destekleyici ancak tek başına yeterli olmayan bulgulardır.

Bu kriterler, Tablo 2.4’de detaylı olarak listelenmiştir ve klinik uygulamada sıkça kullanılan referanslardan biridir. Bu tanı yaklaşımı, KY’nin epidemiyolojisi ve klinik değerlendirmesindeki yerini güçlendirmiştir.

Tablo 2.4. 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 venöz basınç (sağ atriyum ≥ 16 cm H ₂ O)	Taşikardi ≥ 120 atım/ dakika
Dolaşım zamanı >24 saniye	
Hepato- juguler reflü	
Otopside pulmoner ödem, kardiyomegali	
Hastada aynı anda iki majör veya bir majör artı iki minör kriter varsa “Kesin kalp yetmezliği” tanısı konulur.	

2.6. Elektrokardiyogram (EKG)

2.6.1. Kalp Yetersizliğinde EKG'nin Rolü

Kalp yetersizliği (KY) tanı ve takibinde EKG rutin değerlendirme araçlarından biridir. EKG, sol ventrikül (LV) sistolik işlev bozukluğunu dışlamada yaklaşık %90 tanısal doğruluk oranına sahiptir (35). Bununla birlikte, KY'li hastaların çoğunda EKG'de anormal bulgular tespit edilir.

2.6.2. EKG'de Yaygın Anormallikler

- *Patolojik Q Dalgaları*: Geçirilmiş miyokart enfarktüsüne işaret eder.
- *Dal Blokları ve İletim Gecikmeleri*: Özellikle KY hastalarında sık görülür. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde genişlemiş QRS süresi, prognozla ilişkili önemli bir göstergedir (36).
- *Atrial Fibrilasyon ve Flutter*: KY'nin klinik yönetiminde tedaviyi yönlendirmede kritik öneme sahiptir.
- *Ventriküler Aritmiler*: EKG'de sık rastlanan bir diğer anormallik türüdür.
- *Sol Ventrikül Hipertrofisi*: Hem sistolik hem de diyastolik işlev bozukluğuyla ilişkili olabilir ancak tanısal değeri sınırlıdır.
- *ST Segment ve T Dalga Değişiklikleri*: Özgül olmayan değişiklikler KY hastalarında yaygın olarak izlenir.
- *Sol Dal Bloğu ve Anterior Q Dalgası*: İskemik kalp hastalarında, ejeksiyon fraksiyonundaki (EF) düşüklüğün önemli bir göstergesidir (37).

2.6.3. EKG'nin Klinik Kullanımı

KY hastalarında EKG, tanı koymada ve tedavi planlamada değerli bir araçtır. Özellikle KY belirtilerinde ve bulgularında kötüleşme olduğunda, yeni bir EKG çekilmesi tanı ve yönetim açısından faydalı olabilir. Ancak, klinik durumunda değişiklik olmayan hastalarda EKG'nin tekrarlanması genellikle gerekli değildir (38).

Sonuç olarak, EKG, KY tanısı ve takibinde vazgeçilmez bir yöntemdir. Özellikle ritim bozuklukları, dal blokları ve ventriküler iletim gecikmelerinin saptanması, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

2.7. Arka-Ön Akciğer Grafisi (PA AG) ve Kalp Yetersizliği Bulguları

Arka-ön akciğer grafisi (PA AG), dekompanse kalp yetersizliğinin değerlendirilmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Bu grafide, KY'ye özgü bir dizi karakteristik bulgu gözlemlenebilir:

2.7.1. Tipik Görüntüler

- *Bilateral "Kelebek Kanadı" Şeklindeki Opasiteler:* Alveolar opasiteler merkeze yakın bölgeden periferde doğru yayılır ve hiler dolgunluk ile birlikte tipik bir görünüm oluşturur.
- *Peribronşiyal Dansiteler:* Bronş çevresindeki dansitelerin artışı, interstisyel sıvı birikimi ile ilişkilidir.
- *Vasküler Gölgelelerin Belirginleşmesi:* Özellikle akciğer üst loblarında vasküler belirginlik artışı, akciğer grafisinde dikkat çeken bir bulgudur.

2.7.2. Diğer Kalp Yetersizliği Bulguları

- *Plevral Efüzyon:* Akciğer zarları arasında sıvı birikimi; sağ minör fissür gölgesinin belirginleşmesiyle kendini gösterebilir.
- *Kardiyomegali:* Kalp boyutunun artışı, KY'nin sıkça görülen bir radyolojik bulgusudur.
- *Kerley B Çizgileri:* İnterstisyel sıvı birikimine bağlı olarak ortaya çıkan, plevral yüzeye dik uzanan ince çizgi şeklindeki opasiteler.

PA AG, kalp yetersizliğinin hem tanısında hem de şiddetinin değerlendirilmesinde klinik olarak değerli bilgiler sağlar. Bu bulgular, hastanın klinik durumuyla birlikte yorumlanarak tedavi planlamasında rehberlik eder.

2.8. Ekokardiyografi (EKO) ve Kardiyak Değerlendirmedeki Yeri

Ekokardiyografi (EKO), iki boyutlu ve üç boyutlu ekokardiyografi, pulsatil ve sürekli dalga Doppler, renkli Doppler akış görüntüleme, doku Doppler görüntüleme (TDI) ve kontrast ekokardiyografi gibi tüm kardiyak ultrason görüntüleme tekniklerini kapsayan bir terimdir. Bu yöntem hem sağ hem de sol

ventrikül miyokardının sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede tercih edilen temel bir araçtır (18).

Ekokardiyografi, sol ventrikül (LV) ve sağ ventrikül (RV) fonksiyonları, kalp odacıklarının boyutları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarındaki anormallikler gibi pek çok parametreyi anında değerlendirir ve bu sayede hızlı bilgi sunar. KY tanısının kesin olarak konulması ve tedavi planlaması için ekokardiyografik bulgular kullanılabilir (39).

2.9. Laboratuvar Testleri

2.9.1. Natriüretik Peptid

BNP veya amino-terminal karşılığı olan NT-proBNP, 108 amino asitten oluşan prekürsör protein proBNP'den türeyen moleküllerdir. Bu peptidler, kardiyomiyositler tarafından özellikle gerilme kuvvetine yanıt olarak sentezlenir. Bir dizi işlemten sonra BNP ve NT-proBNP kardiyomiyositlerden salgılanır ve kandaki seviyeleri ölçülerek değerlendirilir. Günümüzde bu parametreler, kalp yetmezliği tanısında yaygın olarak kullanılan testlerdir. BNP ve NT-proBNP birbirleriyle uyumlu sonuçlar verir ve her ikisi de tanı amacıyla kullanılabilir. Bu testler, kalp yetmezliğini dışlama, tanı koyma ve sınıflandırma açısından oldukça faydalıdır (40, 41).

Düşük BNP ve NT-proBNP seviyeleri genellikle kalp yetmezliği tanısını dışlarken, çok yüksek seviyeler birçok farklı hastalıkta gözlenebilir. Bu hastalıklar arasında akut koroner sendrom, kapak hastalıkları, perikardiyal hastalıklar, atriyal fibrilasyon, miyokardit, kalp cerrahisi, kardiyoversiyon, ileri yaş, anemi, böbrek yetmezliği, uyku apnesi, sepsis, yanıklar ve toksik nedenlere bağlı metabolik hastalıklar yer alır (42, 43).

Myokard kitlesi dikkate alındığında BNP, ağırlıklı olarak sol ventrikülden salgılanır ve hacim yüküne veya duvar hasarına yanıt olarak salınımı artar. BNP salınımını tetikleyen en önemli etken duvar gerilimidir. Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarında, akut koroner sendromda, kapak hastalıklarında, pulmoner embolide ve koroner arter hastalığında plazma BNP seviyeleri yükselir. Ani başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda NT-proBNP için 300 pg/mL, BNP için ise 100 pg/mL dışlama eşik değerleri önerilmektedir. Başka bir çalışmada,

orta bölgesel atriyal (veya A tipi) natriüretik peptid (MR-proANP) için 120 pg/mL’lik bir dışlama değerin, akut durumdaki hastalarda NT-proBNP ve BNP’nin yukarıda belirtilen eşik değerlerinden geri kalmadığı belirtilmiştir (44). Akut olmayan durumlarda, NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL dışlama eşik değerleri uygun kabul edilmektedir. Ancak, akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP’nin kalp yetmezliği tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü daha düşük bulunmuştur (45, 46).

2.9.2. Kardiyak Troponin T veya I

Kalp yetmezliği olan hastalarda, miyokardiyal iskemi olmaksızın troponin T veya I seviyelerinde yükseklik görülebilir. Bu durum, süregelen miyokardiyal hücre hasarını işaret etmektedir (47, 48). Kronik kalp yetmezliği hastalarında troponin seviyelerindeki artış, kötüleşen hemodinami, ilerleyen sol ventrikül disfonksiyonu ve artan ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir (49). Benzer şekilde, akut dekompanze kalp yetmezliği hastalarında da yüksek troponin seviyeleri daha kötü klinik sonuçlara ve artan mortaliteye yol açmaktadır.

Tedaviyle birlikte troponin düzeylerindeki düşüş, daha iyi bir prognozun göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle, kalp yetmezliği hastalarında ister kronik ister akut dekompanze evrede olsun, başlangıçta ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde düzenli olarak troponin düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir.

2.9.3. Rutin Laboratuvar Testleri

Kalp yetmezliği (KY) hastalarının takibi ve tedavi sürecinde laboratuvar testlerinin yapılması büyük önem taşır. Standart biyokimyasal testler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kanama-pıhtılaşma profili) ve hematolojik testler (hemoglobin, hematokrit, ferritin, lökosit ve trombosit sayımları) temel değerlendirmeyi sağlar. Ayrıca, tiroid-stimulan hormon (TSH) ölçümü, tiroid hastalıklarının KY’yi artırabileceği veya taklit edebileceği gerekçesiyle önemlidir. Bunun yanı sıra, KY hastalarında tanı konulmamış diyabet sık görüldüğü için kan şekeri seviyelerinin ölçülmesi de kritik öneme sahiptir.

Karaciğer enzimlerinde, KY hastalarında hepatik konjesyon nedeniyle bozulmalar görülebilir. Yeni KY tanısı alan hastalarda, hastalığın olası nedenlerini değerlendirmek ve prognoz tahmini yapmak için troponin seviyeleri ölçülebilir. Kardiyak troponinler, kalp hasarının bir göstergesi olup akut koroner sendromların yanı sıra miyokardit, kalp yetmezliği, sepsis, kardiyak travma ve kemoterapi gibi durumlarda da yükselir.

Biyokimyasal testler tedavi sonrası izlemde de kritik rol oynar. Renin-anjiyotensin sistemi blokerlerinin kullanımı sırasında, doz arttırıldığında veya uzun süreli izlemde bu testler düzenli olarak kontrol edilmelidir. Özellikle sıvı ve sodyum kaybına neden olan durumlar (örn. ishal ve kusma) ya da sıvı-sodyum dengesini veya böbrek fonksiyonlarını etkileyen ilaç değişikliklerinde testlerin takibi önem taşır (50).

2.9.4. Transözofageal Ekokardiyografi (TEE)

TEE, kalp yetmezliğinin (KY) tanısı değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan bir yöntem değildir. Ancak transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile kalp boşluklarının net değerlendirilemediği durumlarda veya alternatif bir yöntem olan kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme mevcut değilse tercih edilebilir.

Bunun yanı sıra, TEE aşağıdaki durumlarda önemli bir tanı ve değerlendirme aracı olarak kullanılabilir:

- Aort diseksiyonu şüphesi durumlarında,
- Kapak hastalığı olan hastalarda bazı özel klinik durumlarda,
- Şüpheli endokardit vakalarında,
- Konjenital kalp hastalıklarında,
- Kardiyoversiyon gereken atriyal fibrilasyon (AF) hastalarında intrakaviter trombüs varlığını dışlamak amacıyla.

Ayrıca, TEE cerrahi girişimlerin başarısını değerlendirmek için de kullanılır. Bu, özellikle kapak onarımı, kapak değişimi, atriyal septal defekt (ASD) veya ventriküler septal defekt (VSD) ameliyatları sırasında ve sonrasında işlem sonuçlarının değerlendirilmesi açısından önemlidir.

2.9.5. Stres Ekokardiyografi

Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi, tetiklenebilen miyokardiyal iskeminin varlığını ve yaygınlığını belirlemek, ayrıca kasılmayan miyokard dokusunun canlılığını değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (51).

Bu yöntem, özellikle şu durumlarda faydalıdır:

- Şüpheli ciddi aort darlığı olan hastaların değerlendirilmesinde,
- Düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve düşük transvalvüler gradiyenti bulunan hastalarda.

Diyastolik stres testi ise, fiziksel aktivite sırasında kalp yetmezliği (KY) belirtileri gösteren, ejeksiyon fraksiyonu normal olan ancak istirahat halindeki diyastolik işlev parametreleri tanı koydurucu olmayan hastalarda, korunan ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) tanısında kullanılmakta olan gelişen bir yöntemdir (52).

2.9.6. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, kronik kalp yetersizliği olan hastalarda, iskemik bir nedene bağlı olduğu düşünülen akut dekompanzasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda uygulanması gereken bir tanı yöntemidir (38).

Ayrıca, koroner anjiyografi, idiyopatik dilate kardiyomiyopati tanısı düşünülen hastalarda, koroner arter hastalığının dışlanması amacıyla da kullanılmaktadır.

2.9.7. Egzersiz Testi

Egzersiz testi, kalp yetersizliği (KY) tanısında sınırlı bir değere sahiptir. Ancak, normal bir maksimum egzersiz testi sonucu ile KY tanısı dışlanabilir. KY olan hastalarda egzersiz testinin ana kullanım alanları:

- Fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi,
- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi,
- Prognoz açısından sınıflandırma yapılmasıdır (38).

Egzersiz testi ile fonksiyonel kapasitenin ölçülmesi, kardiyak olay gelişimi açısından güvenilir bir belirteç olarak kabul edilir. Fonksiyonel kapasite, metabolik eşdeğer (MET) değeri ile ifade edilir. Örneğin, 40 yaşında ve 70 kg ağırlığında bir bireyin istirahat halindeki oksijen tüketimi 3,5 ml/kg/dk veya 1 MET olarak tanımlanır (53).

Fonksiyonel kapasiteye göre MET değerleri şu şekilde sınıflandırılır:

- >10 METS: Çok iyi,
- 7-10 METS: İyi,
- 4-7 METS: Orta,
- <4 METS: Düşük fonksiyonel kapasite (54).

2.9.8. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Kardiyak MRG, hacim, kitle ve duvar hareket ölçümlerinin doğruluğu ve tekrarlanabilirliği açısından altın standart bir yöntem olarak kabul edilir (55). MRG, inflamatuvar ve infiltratif durumların tespitinde son derece değerli bir görüntüleme tekniğidir (56).

MRG ayrıca şu durumlarda güvenilir bir tanı aracı olarak kullanılır:

- Kardiyomiyopati (KMP) şüphesi,
- Aritmiler,
- Kardiyak tümörler,
- Perikardiyal hastalıklar,
- Konjenital kalp hastalıklarının değerlendirilmesi (57).

MRG, ekokardiyografinin (EKO) yetersiz kaldığı, görüntü kalitesinin düşük olduğu ve doku özelliklerinin daha detaylı incelenmesinin gerektiği durumlarda önemli bir alternatif görüntüleme yöntemi olarak öne çıkar (58).

Kısıtlılıkları arasında, metal implant bulunan hastalarda kullanılamaması yer alır. Ayrıca, böbrek yetmezliği olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanımı nefrojenik sistemik fibrozis riskini artırabilir.

2.9.9. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kalp yetersizliği olan hastalarda BT'nin temel kullanım alanı, koroner arter hastalığını (KAH) dışlamak amacıyla, test öncesi olasılığı düşük-orta olan bireylerde, kontrendikasyon bulunmadığı durumlarda non-invazif bir görüntüleme yöntemi olarak koroner arterlerin incelenmesidir (59).

BT anjiyografi, obstrüktif koroner arter hastalığını tespit etmede yüksek negatif prediktif değeri ve yüksek duyarlılık sunar. Ancak, bu yöntemin bazı kısıtlamaları vardır:

- Radyasyon maruziyeti oluşturur.
- Kullanılan kontrast maddeler, özellikle böbrek yetmezliği riski taşıyan hastalarda, böbrek işlevlerini kötüleştirebilir. 512794

2.9.10. Radyonükleer Anjiyografi (Myokard Perfüzyon Sintigrafisi)

Radyonükleer anjiyografi, sol ve sağ ventrikül hacimlerini ve sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir yöntemdir. Bu işlem sırasında, radyoaktif izotop ile işaretlenmiş alyuvarlar kullanılır. Radyonüklit ventrikülografisi, ejeksiyon fraksiyonunun daha doğru ve güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağlar.

Ancak, bu yöntemin bazı dezavantajları vardır:

- Pahalı bir ölçüm yöntemidir,
- Radyasyona maruz kalma riski oluşturur,
- Sol ventrikül duvar kalınlıklarını sınırlı şekilde değerlendirebilir.

Yöntem, ^{99m}Tc-perteknetat ile işaretlenmiş homolog alyuvarların kalp boşlukları ve büyük damarlardaki dağılımının görüntülenmesiyle gerçekleştirilir. Görüntüleme işlemi sırasında, EKG yardımıyla bir kalp atımı zaman diliminde (R-R dalgası arasında) 16-32 adet eş zamanlı görüntü alınarak 5-15 dakika boyunca kayıt yapılır. Bu şekilde, sistol ve diyastol sonu görüntüleri elde edilir.

Ventrikül ve atriyumlar morfolojik olarak değerlendirilirken, ventrikül hacimleri hesaplanarak, ejeksiyon fraksiyonu, ventrikül dolum hızı, ejeksiyon hızı gibi sistolik ve diyastolik işlev değişkenleri nicel olarak belirlenebilir.

Radyonüklit ventrikülografisi ventriküler işlevin değerlendirilmesi gereken tüm hastalıklar için endikedir. Ayrıca, diyastolik işlev bozuklukları da bu yöntemle erken dönemde tespit edilebilir.

2.9.11. Genetik Testler

Genetik testler, özellikle şu durumlarda araştırılmalıdır:

- İdiyopatik dilate kardiyomiyopati,
- Hipertrofik kardiyomiyopati,
- Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ARVC).

Ayrıca, restriktif kardiyomiyopati ve izole nonkompaksiyon kardiyomiyopatisi olan hastalarda da genetik bozukluklar olabileceği düşünülmeli ve bu testlerin yapılması önerilmelidir. 512794

2.9.12. Endomiyokardiyal Biyopsi

Endomiyokardiyal biyopsi, kalp yetersizliği (KY) tanısında rutin olarak uygulanan bir test değildir. Ancak, özel miyokard hastalıklarının tanısında, özellikle infiltratif hastalıklar (örneğin, amiloid, sarkoidoz, hemokromatoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiyopati) söz konusu olduğunda, sağ ventrikülden (RV) alınan biyopsi bulguları tanıya destek sağlamaktadır (2).

2.10. Kalp Yetmezliğinde Tedavi

Zamanla oluşan kalp hasarının yol açtığı kalp yetmezliği tamamen tedavi edilemese de, genellikle semptomları hafifletmeye yönelik stratejilerle iyileştirme sağlanabilir. Kalp yetmezliği riski taşıyan kişilerin, bu riski azaltmak için koruyucu adımlar atmaları faydalı olacaktır. Tedavi planı şu şekilde kategorize edilebilir (60):

- Yaşam tarzı değişiklikleri
- İlaç tedavileri
- Cihazlar ve cerrahi müdahaleler

2.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Kalp yetmezliği semptomlarını hafifletmek, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve günlük yaşam kalitesini artırmak için yeme alışkanlıkları, egzersiz ve diğer günlük rutinlerle ilgili önerilere uymak büyük önem taşır. Bu değişikliklerin düzenli bir alışkanlık haline getirilmesi, yaşam kalitesinde gözle

görülür bir iyileşme sağlayabilir. Hafif ve orta dereceli kalp yetmezliği olan bireyler genellikle normal bir yaşam sürdürebilirler.

Öne çıkan yaşam tarzı değişiklikleri şunlardır:

- Kilonun düzenli olarak takip edilmesi
- Sigaranın bırakılması
- Fiziksel olarak aktif bir yaşam sürmek
- Yeterli dinlenmeye özen göstermek
- Stres yönetimi becerileri geliştirmek
- Günlük sıvı alımını kontrol etmek
- Alkol tüketiminden kaçınmak veya sınırlandırmak
- Sağlıklı bir kalp için uygun bir beslenme düzeni benimsemek
- Kan basıncını düzenli olarak izlemek
- Grip, Covid-19 ve pnömoniye karşı aşılarda korunmak (61).

2.10.2. İlaç Tedavisi

Kalp yetmezliği tedavisinin temel amacı, daha uzun ve daha kaliteli bir yaşam sürdürülmesine destek olmaktır. İlaç tedavisi, kalp yetmezliği durumunda yorgunluk, nefes darlığı ve ödem gibi semptomları hafifletebilir. Ayrıca, fiziksel olarak daha aktif olabilmek için enerji seviyesinin artmasına da katkı sağlar. Hiçbir belirti veya semptom olmasa bile ilaçlar, hastalığın ilerlemesini durdurabilir veya yavaşlatabilir.

Kalp yetmezliği olan bireylerin birden fazla ilaç kullanması gerekebilir. Bu ilaçların her biri farklı bir semptomu veya hastalığa katkıda bulunan bir faktörü hedef alır. Kalp yetmezliğinin farklı evrelerinde kullanılan yaygın ilaçlar aşağıda sıralanmıştır (62).

2.10.2.1. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri

ACE inhibitörleri, anjiyotensin I'ın anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eden anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ACE) engelleyerek etkili olur. Bu mekanizma, güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'nin oluşumunu önler. Sonuç olarak vazodilatasyon meydana gelir ve periferik vasküler direnç azalır.

ACE inhibitörleri, aynı zamanda kalp ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve "remodeling"i azaltır. Anjiyotensin II'nin aldosteron salınımını uyaran etkisini engelleyerek natriüretik bir etki oluşturur, su ve tuz tutulumu azalır. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar, ACE inhibitörlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun ilerlemesini yavaşlatıcı etkilerini ortaya koymuştur. Ayrıca, ACE inhibitörlerinin, koroner kalp yetmezliği (DEF-KY) olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır.

Bu nedenle, kontrendike bir durum olmadığı sürece, semptomatik hastalarda ACE inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir. Ancak, bilateral renal arter stenozu, hiperpotasemi veya böbrek yetmezliği gibi durumlarda bu ilaçların dikkatle kullanılması gerekmektedir (18).

2.10.2.2. Beta-Blokerler

Kalp yetmezliği ilk tanımlanmaya başlandığı 100 yıl öncesinden itibaren, şiddetli kalp yetmezliği hastalarında taşikardi, ciltte vazokonstriksiyon, terleme (diaforez) ve azalmış idrar çıkışı gibi bulgular gözlenmiştir. Bu bulguların, kalp yetmezliğinde artmış adrenerjik aktiviteden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Kalbin kronik olarak artan adrenerjik sistem aktivitesine maruz kalması, hipertrofiye, iskemiye ve kardiyomiyositlerde büyüme ile oksidatif stresin artmasına yol açarak programlı hücre ölümü (apoptoz) riskini artırmaktadır. Ayrıca, artmış sempatik tonus, hipokalemi eğilimini artırarak kardiyomiyositlerin otomatisite özelliklerini yükseltmekte ve aritmi oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu zararlı etkiler, alfa-1, beta-1 ve beta-2 reseptörleri aracılığıyla meydana gelmektedir.

Eğer beta-bloker tedavisi için herhangi bir kontrendikasyon yoksa, sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı stabil kalp yetmezliği bulguları gösteren tüm hastalarda hastalığın ilerlemesini engellemek amacıyla beta-bloker tedavisine başlanmalıdır. Ancak, klinik dekompanseasyon veya hipoperfüzyon bulguları mevcutsa ya da pozitif inotropik destek gerekiyorsa, beta-bloker tedavisi aşamalı olarak kesilmeli ve klinik düzelme sağlandıktan sonra tedaviye kademeli olarak yeniden başlanmalıdır (31).

2.10.2.3. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

Kalp yetmezliği (KY) tedavisinde, ACE inhibitörlerine (ACEI) alternatif olarak ARB'ler kullanılmaya başlanmıştır. ACEI'lere yönelik daha fazla destekleyici çalışma bulunmasına rağmen, ARB'ler de kalp yetmezliği tedavisinde önemli bir yer edinmiştir. ACEI intoleransı (örneğin öksürük) gelişmesi durumunda, tedavi ARB'lere çevrilebilir.

ARB'lerin, kalp yetmezliğine bağlı hastane yatışlarını ve kardiyovasküler nedenlerle meydana gelen ölümleri azaltmada önemli katkılar sağladığı belirlenmiştir. Anjiyoödem dışında, kontrendikasyonları ACEI'lerle benzerdir. Ancak öksürüğe neden olmazlar. Tedavi sırasında böbrek fonksiyon testleri yakından izlenmeli ve doz ayarlamaları bu değerlere göre yapılmalıdır (63, 64).

2.10.2.4. Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörleri (ARNI'ler)

ARNI'ler, bir neprilisin inhibitörü ile bir ARB'nin kombinasyonundan oluşan ilaçlardır. Neprilisin, natriüretik peptidler, bradikinin, adrenomedüllin, glukagon ve vazoaktif intestinal peptid gibi endojen vazoaktif peptidlerin yıkımını sağlayan bir nötral endopeptidazdır. Bu mekanizma, bu maddelerin düzeylerini azaltır. Neprilisin, çeşitli dokularda bulunmakla birlikte, en fazla böbreklerde bulunur.

Kalp yetmezliği tedavisinde neprilisin inhibisyonunun amacı, bu maddelerin seviyelerindeki azalmanın önüne geçerek su ve sodyum tutulumu, vazokonstriksiyon ve uygunsuz remodeling ile sonuçlanan nörohumoral aşırı aktivasyonu engellemektir.

Yaygın olarak kullanılan ARNI şunlardır:

- Sakubitril/valsartan

2.10.2.5. Diüretikler

Diüretikler, dolaşımsal konjesyonun yanı sıra pulmoner ve periferik ödemi azaltmak için kullanılır. Atriyal ve ventriküler diyastolik basıncı düşürerek ventriküler duvar üzerindeki diyastolik stresi azaltabilir ve subendokardiyal perfüzyonu artırarak ventriküler disfonksiyonun ilerlemesini yavaşlatabilir (13).

Ancak, konjesyonun şiddetlendiği veya tiazidlerin etkinliğinin azalmış böbrek fonksiyonları nedeniyle yetersiz kaldığı durumlarda, günlük olarak

furosemid gibi bir loop diüretik kullanılmalıdır. Bu tedaviyi uygulayan hastalarda serum potasyum düzeyleri düzenli olarak takip edilmeli ve gerekirse potasyum takviyesi yapılmalıdır. Ayrıca, aşırı diürezin de yetersiz diürez kadar zararlı olabileceği unutulmamalıdır.

2.10.2.6. Aldosteron Antagonistleri

Aldosteron antagonistleri, distal tübüllerde aldosteronun hücre içi reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. Bu ilaçlar, potasyum tutucu özelliklerinin yanı sıra hafif diüretik etkiler de taşır. Spironolakton ve eplerenon bu gruptaki temel ilaçlardır.

Araştırmalar, spironolaktonun ağır kalp yetmezliğinde (NYHA sınıf III-IV), eplerenonun ise orta dereceli kalp yetmezliğinde (NYHA sınıf II) tedaviye eklenmesiyle mortalitede %25-30 oranında azalma sağladığını göstermiştir. Ayrıca, eplerenonun, miyokard enfarktüsü sonrası düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve kalp yetmezliği gelişen hastalarda mortaliteyi %15 oranında azalttığı belirlenmiştir.

Bu ilaçlara karşı intolerans veya kontrendikasyon bulunmadığı sürece, ileri ve ağır kalp yetmezliği olan tüm hastaların tedavi planına dahil edilmesi önerilir. Spironolakton kullanan erkeklerde sık görülen bir yan etki olan jinekomasti, eplerenon ile ortaya çıkmamaktadır.

2.10.2.7. Kardiyak Glikozitler

Kalp yetmezliği tedavisinde uzun yıllardır kullanılan kardiyak glikozitlerin, yeni ilaçların tedaviye dahil edilmesiyle önemi azalmıştır. Digoksin, pozitif inotropik etkisini Na/K ATPaz pompasını inhibe ederek gösterir. Bu mekanizma, hücre içi sodyum seviyesini artırır ve dolayısıyla hücre içi kalsiyum miktarını yükselterek kasılma gücünü artırır.

Digoksinin semptomimetik etkisi bulunmakla birlikte, esas etkisi parasempatometiktir. Vagal tonusu artırarak sinüs hızını yavaşlatır ve ileti gecikmelerine neden olur. Kalp yetmezliği için yeterli tedavi almasına rağmen, hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonu (AF) olan hastalarda hız kontrolü amacıyla kullanılmaktadır.

Digoksin, hasta sinüs sendromu, ikinci ve üçüncü derece kalp blokları ile preeksitasyon sendromu olan hastalarda kontrendikedir. Günlük idame dozu genellikle 0.25 mg'dır. Potansiyel yan etkileri arasında renkli görme bozuklukları, atriyoventriküler (AV) bloklar ve atriyal ile ventriküler aritmiler bulunmaktadır (65).

Vazodilatör ajanlar: Hidralazin ve izosorbit dinitrat, vazodilatör özelliklere sahip ilaçlardır. Hem arteriyel hem de venöz düz kasları gevşeterek sol ventrikül ejeksiyonuna karşı direnci azaltır ve venöz kapasiteyi artırır. Bu ilaçlar, ACE inhibitörleri ve ARB'lerle birlikte kullanılabilir ya da bu ilaçların kullanılmadığı durumlarda tek başına tercih edilebilir.

Bazı vazodilatörler, özellikle nitratlar (örneğin nitroglicerine ve izosorbit dinitrat), damarların yanı sıra koroner arterleri de genişletir. Hidralazin ise daha çok arterler üzerinde etkili bir ilaçtır. Kan basıncının yüksek olduğu ya da semptomların günlük aktiviteleri sınırladığı durumlarda, iki farklı vazodilatör kullanılması gerekebilir.

Araştırmalar, bu ilaçların standart tedaviye eklenmesinin mortalite oranlarını ve hastaneye yatışları azaltabileceğini ve özellikle Afrika kökenli hastalarda yaşam kalitesini artırabileceğini göstermektedir. Bu ilaçlar, ayrı ayrı iki ilaç olarak veya her ikisini içeren tek bir tablet formunda reçete edilebilir.

İvabiridin: Yüksek istirahat kalp hızı, kalp yetersizliği olan koroner arter hastalarında mortalite ve olumsuz kardiyovasküler klinik sonuçlarla ilişkilidir. Kalp yetersizliği vakalarının %50'sinde kalp hızının >70 atım/dk, %40'ında ise >77 atım/dk olduğu bilinmektedir. Beta blokerlerle yapılan çalışmalar, mortalite yararının kalp hızındaki azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir. If kanal inhibitörü olan ve kalp hızını düşüren ivabradin ile gerçekleştirilen, semptomatik kalp yetersizliği bulunan 6505 hastanın dahil edildiği SHIFT çalışması, günde iki kez 7,5 mg ivabradin kullanımının, EF <%35, kalp hızı >70 atım/dk ve sinüs ritminde olan, ayrıca ACE-I, beta bloker ve aldosteron antagonisti tedavisi alan orta-ileri düzeydeki kalp yetersizliği hastalarında kardiyovasküler mortaliteyi ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışları %18 oranında azalttığını ortaya koymuştur (67). İvabradin, EF <%35, NYHA sınıf II-IV, kalp hızı >70 olan, tolere

edilebilecek en yüksek dozda beta bloker kullanan hastalarda (sınıf IIa) veya beta bloker tedavisini tolere edemeyen hastalarda (sınıf IIb) önerilmektedir (66).

2.10.2.8. Pozitif İnotropik Ajanlar

Dopamin: B1 reseptörlerini uyararak miyokard kontraktilitesini ve kalp debisini artırır. Doza bağlı olarak etkisi değişir: düşük dozlarda dopaminerjik reseptörleri uyarır, ancak diüretik etki henüz başlamaz. <3 mcg/kg/dk: renal doz (dopaminerjik reseptör), 3-5 mcg/kg/dk: inotropik etki (B reseptör), >5 mcg/kg/dk: vazopressör etki (α ve B reseptör). Kardiyojenik şok gibi hipotansif durumlarda öncelikli olarak tercih edilmelidir.

Dobutamin: B1 reseptörlerini doza bağlı olarak uyararak pozitif inotropik ve kronotropik etki gösterir. Eliminasyonu hızlıdır. Dozu 2-3 mcg/kg/dk'dan başlayarak 20 mcg/kg/dk'ya kadar artırılabilir. Genellikle düşük doz dopamin ile yüksek doz dobutamin kombinasyonu önerilmektedir.

Levosimendan: Kalp kası hücrelerinde troponin C'ye bağlanarak kontraktiliteyi artırır ve kalsiyuma karşı duyarlılığı artırır. Aynı zamanda fosfodiesteraz enzim inhibisyonu üzerinden etki gösterir. Sistemik ve pulmoner vasküler direnci azaltır, pulmoner kama basıncını düşürür, atım hacmini ve kalp debisini artırır. Yükleme dozu yapılan hastalarda kalp hızında artış ve tansiyon düşüklüğü görülebilir. B reseptörlerinden bağımsız inotropik etkisi sayesinde beta bloker kullanan hastalarda da kullanılabilir. İlaç infüzyonu kesildikten sonra aktif metaboliti (OR-1896) etkisini yaklaşık 1 hafta sürdürür. Levosimendan, miyokardın oksijen tüketimini ve enerji ihtiyacını artırmadığı, iskemiyi tetiklemediği ve infarkt alanını sınırladığı için iskemik kalp hastalığı ve akut koroner sendrom (AKS) olan, kalp yetmezliği nedeniyle inotropik tedavi ihtiyacı duyan hastalarda tercih edilir (68).

Adrenalin/Noradrenalin: Akut kalp yetmezliği ya da dekompanse kronik kalp yetmezliği sırasında kardiyojenik şok durumunda, inotropik desteğe rağmen yeterli tansiyon ve perfüzyon sağlanamadığında kullanılır. Yan etkileri fazla olmakla birlikte önerilir. Adrenalin yalnızca kardiyak arrestte kurtarma tedavisi amacıyla önerilmektedir.

Oral Antikoagülanlar: AF'li hastalar dışında, ne Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (DEF-KY) ne de Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (KEF-KY) hastalarında bir oral antikoagülanın plasebo veya aspirinle karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditeyi azalttığını gösteren bir kanıt bulunmamaktadır (69).

2.10.2.9. Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

DAPA-HF çalışması, ambulator HFrEF hastalarında dapagliflozinin (SGLT2 inhibitörü) optimal medikal tedaviye (OMT) ek olarak plasebo ile karşılaştırıldığında uzun dönem morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Çalışmaya katılan hastaların NYHA sınıf II-IV'te olması, OMT'ye rağmen LVEF $\leq$ %40 değerine sahip olması, yüksek düzeyde plazma NT-proBNP ve eGFR $\geq$ 30 mL/dk/1.73 m² değerlerine sahip olması gerekmektedir (70).

Dapagliflozin tedavisi, primer sonlanım noktasında (kalp yetmezliğinin kötüleşmesi [hastane yatışı veya acil intravenöz tedavi gerektiren durumlar] veya kardiyovasküler ölüm) %26'lık bir azalma sağlamıştır. Bu sonlanım noktalarının her iki bileşeni de anlamlı şekilde azalmıştır. Ayrıca, dapagliflozin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmış, kalp yetmezliği semptomlarını hafifletmiş, fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini (QOL) iyileştirmiştir. Bu faydalar, dapagliflozin tedavisinin başlamasından kısa süre sonra görülmüş ve mutlak risk azalması oldukça büyük olmuştur. Hayatta kalma faydaları, diyabeti olan ve olmayan HFrEF hastalarında ve tüm HbA1c değerleri aralığında aynı derecede gözlemlenmiştir (70).

Daha sonra, EMPEROR-Reduced çalışması, empagliflozinin, NYHA sınıf II-IV semptomlarına ve OMT'ye rağmen LVEF $\leq$ %40 değerine sahip hastalarda kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış kombinasyonu olan primer sonlanım noktasını %25 oranında azalttığını bulmuştur (71). Bu çalışmaya eGFR $\geq$ 20 mL/dk/1.73 m² olan hastalar dahil edilmiş ve empagliflozin alan bireylerde eGFR'deki düşüşün azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca, yaşam kalitesinde (QOL) iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (73). EMPEROR-Reduced çalışmasında kardiyovasküler mortalitede anlamlı bir azalma görülmese de, DAPA-

HF ve EMPEROR-Reduced çalışmalarının bir meta-analizi, kardiyovasküler mortalitede bir heterojenlik olmadığını ortaya koymuştur (72).

Bu nedenle, dapagliflozin veya empagliflozin, HFrEF hastalarında, diyabet durumu fark etmeksizin ACE-I/ARNI, beta bloker ve MRA içeren OMT'ye ek olarak önerilmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin diüretik/natriüretik özellikleri, konjesyonun azaltılmasında ek faydalar sunabilir ve loop diüretik ihtiyacında azalmaya olanak sağlayabilir (74).

SGLT2 inhibitörleriyle tedavi, tekrarlayan genital mantar enfeksiyonları riskini artırabilir. İlaça başlandıktan sonra eGFR'de küçük bir azalma beklenir, ancak bu durum geri dönebilir ve ilacın erken kesilmesine neden olmamalıdır.

2.10.2.10. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, vasküler düz kas hücrelerine Ca^{++} girişini engelleyerek kalsiyumun düz kas hücresinde oluşturduğu konstrüksiyonu önlemek amacıyla kullanılır. Verapamil ve diltiazem hem kalpte hem de damar düz kasındaki kalsiyum kanallarını bloke ederken, dihidropiridin grubu yalnızca düz kas üzerinde etkili olur. Bu sayede meydana gelen vasküler vazodilatasyon, kan basıncını düşürür ve kalbin iş yükünü azaltır. Ayrıca, verapamil ve diltiazem, kalpte AV iletimini yavaşlatarak kalbin iş yükünü daha da hafifletir.

2.10.2.11. Statinler

Kolesterol yüksekliği veya MI öyküsü varsa bu ilaçlar kullanılabilir. Statinler doğrudan kalp yetmezliğini tedavi etmek için değil, belirtilen diğer durumların tedavisi için kullanılır. MI ve inme riskini azaltmada yardımcı olur, plak oluşumunu önler ve plak stabilizasyonunu destekler.

2.11. Destek Cihazları ve Cerrahi

2.11.1. Cerrahi Dışı Cihaz Tedavisi

2.11.1.1. Pacemaker, İmplant Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör

1994 yılında Cazeau ve arkadaşları tarafından başlatılan resenkronizasyon çalışmalarında, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda serbest duvar aktivitesindeki gecikmeyi gidermek hedeflenmiştir. Bu amaçla, biventriküler pacemaker kullanılarak sağ atriyum, sağ ventrikül ve sol ventrikül epikardına üç adet lead yerleştirilmiş ve pacemaker jeneratörü ile sistem tamamlanmıştır.

Bu tedavi, optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf III-IV, EF <%35, normal sinüs ritminde ancak geniş QRS'e sahip hastalarda ventriküler dissenkronizasyonu ortadan kaldırır, egzersiz kapasitesini artırır, remodelling sürecini hızlandırır, hastane yatışlarını %37 oranında azaltır ve mortalitede %22'lik bir düşüş sağlar. En sık görülen komplikasyonlar %5 oranında lead fonksiyon bozukluğu ve %2 oranında enfeksiyondur.

Bazı araştırmalar, QRS gecikmesinin, özellikle sol dal bloğu varlığının, sol ventrikül fonksiyonunun azalmasına, elektriksel ve mekanik dissenkronizasyona neden olduğunu göstermiştir. Bu dissenkronizasyona bağlı olarak fonksiyonel mitral yetersizlik de gelişebilir.

MIRACLE ve PATH-CHF çalışmalarında, orta derece şiddette kalp yetmezliği olan hastalarda ventriküller arası ileti gecikmesinin neden olduğu semptomların kardiyak resenkronizasyon tedavisi sonrası gerilediği, EF değerlerinde artış, 6 dakikalık yürüme mesafesinde ise belirgin iyileşme olduğu tespit edilmiştir (75, 76).

2.11.1.2. Ultrafiltrasyon ve Hemodiyaliz

Ultrafiltrasyon, son dönem kalp yetmezliği olan ve yeterli diüretik tedaviye rağmen uzaklaştırılamayan volüm yükünü atmak için kullanılmaktadır. Pulmoner ve periferik konjesyon bulgularının varlığı, ayrıca kalp yetmezliğinin böbreklerden su ve tuz atılımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Hastanın diüretik tedavisi kesilerek, kontrendike bir durum yoksa (örneğin, koagülasyon bozukluğu, kardiyojenik şok veya venöz yol sağlanamaması gibi durumlar), ultrafiltrasyon

yöntemiyle yüksek miktarda volüm daha kısa sürede uzaklaştırılır ve hastanın hastanede kalış süresi kısaltılabilir.

Eğer uzaklaştırılması gereken solüt yük fazlası da varsa, bu durumda hemodiyaliz veya hemodiyofiltrasyon uygulanarak bu yükün atılması sağlanabilir. UNLOAD ve RAPID-CHF adlı iki çalışmada, diüretik tedaviye ek olarak ultrafiltrasyon yapılan hastalarda daha fazla volüm yükünün atıldığı, dispne ve kalp yetmezliği semptomlarında azalma sağlandığı, ayrıca hastanede yatış süresinin kısaldığı görülmüştür (77, 78).

2.12. Kalp Yetmezliğinde Cerrahi Tedavi Modaliteleri

Miyokardiyal, valvüler, perikardiyal veya nonkardiyak patolojiler nedeniyle gelişebilen kalp yetmezliği, başta renal, pulmoner, endokrin ve iskelet kası sistemleri olmak üzere birçok organ sisteminin patofizyolojisini etkiler. Kalp yetmezliğinin patofizyolojisi ve medikal tedavisine yönelik genel kabul görmüş birçok tedavi yöntemi bulunmaktadır. Ancak, ileri evre kalp yetmezliği olan ve uygun medikal tedavi ile inotropik destek almasına rağmen ciddi hemodinamik bozukluk gösteren hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri öne çıkmaktadır. Son dönem kalp yetmezliği tanısı konmuş hastalarda uygulanabilecek çeşitli cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri şunlardır:

- 1) **Koroner Revaskülarizasyon:** Cerrahi (ve perkütan) koroner revaskülarizasyon, hem DEF-KY hem de KEF-KY hastalarında angina pectorisi gidermek için uygulanır. Cerrahi koroner revaskülarizasyon, özellikle üç damar hastalığı veya sol ana koroner arter tıkanıklığı olan ciddi koroner arter hastalarında prognostik nedenlerle de endikedir (50).
- 2) **Ventriküler Rekonstrüksiyon:** Sol ventrikül duvarındaki skar dokusunun çıkarılarak daha fizyolojik bir LV hacmi ve şekli sağlanmasını amaçlayan cerrahi ventriküler rekonstrüksiyonun etkinliği net değildir (50).
- 3) **Kapak Cerrahisi**
 - **Aort Darlığı:** Semptomatik ciddi aort darlığı olan ve ortalama gradiyenti >40 mmHg olan hastalarda, EF için teorik bir alt sınır

bulunmamakla birlikte, LV işlevlerindeki iyileşme genellikle EF düşüklüğünün aşırı art yüke bağlı olduğu durumlarda görülür (50).

- *Aort Yetersizliği*: Aort kapak tamiri veya replasmanı, semptomatik hastalarda ve asemptomatik olup EF <%50 olan ciddi aort yetersizliği durumlarında önerilir. Ayrıca, LV diyastol sonu çapı >70 mm veya sistol sonu çapı >50 mm olan hastalarda cerrahi düşünülmelidir. Cerrahi, ölüm ve kalp yetmezliği riskini azaltır ve genellikle aort kapak tamiri sonrasında LV işlevleri iyileşir (50).
- *Mitral Yetersizliği*: Birincil mitral yetersizliğinde, LV sistol sonu çapının ≥ 40 mm olması mortalite artışı ile ilişkilidir. EF <%30 olduğunda cerrahi tamir, belirtileri iyileştirebilir. İskemik mitral yetersizliği, ikincil mitral yetersizliğin özel bir türü olup cerrahi tamir için daha uygun olabilir. Egzersiz sırasında regürjitan orifis artışı (≥ 13 mm²) kötü prognozla ilişkilidir. Kombine kapak ve koroner cerrahisi, LV sistolik işlev bozukluğu olan ve koroner revaskülarizasyona uygun semptomatik hastalarda düşünülmelidir (50).

4) *Dinamik Kardiyomiyoplasti Operasyonları*

5) *Ventriküler Remodelling (Batista Operasyonu)*

6) *Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyonu (TMR)*

7) *İntra-Aortik Balon Pompası (İABP)*: İABP genellikle günlerle sınırlı bir süre kullanılabilir. Özellikle akut koroner sendromlarda ve post-kardiyotomi sonrası kardiyojenik şok tablosunda, afterloadı azaltarak ve koroner perfüzyonu artırarak ventrikül fonksiyonlarını destekler. Başarı sağlandığında uzun süreli destek cihazları için bir köprü olarak kullanılabilir.

8) *Dolaşıma Yardımcı Mekanik Destek Sistemleri*

9) *Total Yapay Kalp (TAH)*

10) *Ortotopik Kalp Transplantasyonu*

2.12.1. Mekanik Dolaşım Desteği

Günümüzde nüfusun yaşlanmasıyla birlikte, yüksek ölüm oranı, sık hastane başvuruları ve düşük yaşam kalitesi ile seyreden kalp yetmezliği vakalarının görülme sıklığında belirgin bir artış yaşanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 6 milyon kişinin kalp yetmezliği ile yaşadığı, her yıl 670.000 yeni vakanın ortaya çıktığı ve yılda 280.000 kişinin bu hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir. Kalp yetmezliği teşhisi konmuş 65 yaş altındaki erkeklerin %80'inin, kadınların ise %70'inin bu hastalıktan dolayı yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir. Her yıl, bu hastalık nedeniyle 1 milyondan fazla kişi hastaneye yatmaktadır. 2010 yılında, bu hastaların tedavisi için 39,2 milyar dolar harcama yapılmıştır (79).

Ülkemizdeki verilere göre, 2-4 milyon kişinin kalp yetmezliği ile mücadele ettiği ve bunların 800 binden fazlasının ciddi düzeyde kalp yetmezliği yaşadığı görülmektedir. Her yıl, bu hastaların %10'dan fazlası son evre kalp yetmezliği durumuna ilerlemektedir. Tüm farmakolojik tedavilere (inotrop, ACE inhibitörleri, beta blokerler, aldosteron antagonistleri) ve destek cihazlarına rağmen, son dönem kalp yetmezliği için altın standart tedavi yöntemi kalp naklidir (13).

İnsanlarda ilk kalp nakli, 1967 yılında Güney Afrika, Cape Town'da Dr. Bernard tarafından gerçekleştirilmiştir. Günümüzde immünyüpresif tedavi yöntemlerinin gelişimi ve başarıyla uygulanan ortotropik kalp nakli teknikleri sayesinde, kalp nakli yapılan hastaların yaşam süresinde önemli bir artış sağlanmıştır. International Society for Heart and Lung Transplantation'ın 2013 verilerine göre, 1982-2011 yılları arasında kalp nakli sonrası 1 yıllık sağkalım oranı %81, 5 yıllık sağkalım oranı ise %69 olarak rapor edilmiştir (80).

Her yıl 100.000'den fazla tedaviye dirençli AHA/ACC evre D kalp yetmezliği hastasının Ventriküler Destek Cihazına (VAD) ihtiyaç duyduğu tahmin edilmektedir (81). VAD tedavisi, kronik son dönem kalp yetmezliği hastalarında kardiyak nakil için bir köprü olarak veya nakil için uygun olmayan hastalarda kalıcı bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (82).

Donör kalp sayısındaki yetersizlik, ileri yaş ve diğer ek hastalıklar nedeniyle kalp nakline uygun olmayan hastalar için kök hücre nakli, ventriküler destek cihazları ve total yapay kalp gibi alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

Günümüzde, son dönem kalp yetmezliği olan hastaların tedavisinde ventriküler destek cihazları yaygın olarak kullanılmaktadır.

Mekanik dolaşım desteği sağlayan sistemler, destekledikleri ventriküle göre üniventriküler veya biventriküler destek sağlayanlar; kullanılan süreye göre kısa veya uzun dönem destek cihazları; yerleşim yerine göre intracorporeal (vücut içi yerleşimli), extracorporeal (vücut dışı yerleşimli) veya paracorporeal (vücut yanı yerleşimli) cihazlar; sağladıkları akım tipine göre ise aksiyal, santrifügal ya da pulsatil akım sağlayan cihazlar olarak sınıflandırılabilir.

2.12.2. Tarihçe

1930'lu yıllarda Carrel ve Lindberg, organları vücut dışında canlı tutabilen bir yapay kalp geliştirdiler. Deney ortamında hayvanların organları, bu yapay kalp sayesinde birkaç gün boyunca canlı kalabildi (83). 1953'te J. Gibbon tarafından ilk kez başarıyla uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB) sistemi hem kalp hastalıklarının tedavisinde hem de cerrahi sonrasında kardiyak fonksiyonların iyileşmesi için uzun süreli (günler veya haftalar sürebilen) dolaşım desteği sağlama imkanı sundu (84, 85). Ancak o dönemde KPB'nin başarısı sınırlı olduğu için, miyokardiyal iyileşme amacıyla daha uzun süreli destek sağlayabilecek yeni sistemlerin geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıktı. Daha sonraki uygulamalarda KPB'nin geçici destek için kullanımının bazı dezavantajları tespit edildi. Özellikle ameliyathane şartlarına bağımlılık, kapalı göğüs durumunda kalbi dekomprese edememe, yüksek dozda heparinizasyon ihtiyacı ve kardiyojenik şoklu hastalarda oksijenatör desteğine gerek duyulmaması gibi sebeplerle KPB kullanımı terk edilerek, izole ventriküler destek yöntemleri üzerinde çalışmalar başlatıldı.

1962'de Dennis ve ekibi, sol kalp bypass yöntemini (sol atrio-femoral) geliştirdi ve aynı yıl D. Liotta, ventriküler destek sistemlerinin ilk prototipini üretmeyi başardı (86, 87). Bu cihaz, dacron ile kaplanmış silastik bir tüpten oluşuyordu, göğüs boşluğuna tamamen implante edilebiliyor ve pnömatik mekanizması ile kanı sol atriyumdan torasik aortaya pompalıyordu. İlk klinik kullanımı 1962'de Liotta ve Crawford tarafından gerçekleştirildi (88). Dünyadaki bu ilk uygulama, 4 gün süren destekle dakikada 1800-2500 mL kan akışı sağlayarak

hastanın kardiyak fonksiyonlarını düzeltse de hasta koma nedeniyle hayatını kaybetti.

1966'da DeBakey, ciddi romatizmal hastalık nedeniyle aort ve mitral kapak replasmanı yapılan bir hastaya parakorporeal pnömatik sol ventrikül destek cihazı uyguladı. Sol atriyal giriş ve sağ aksiller çıkış kullanılan hastada, ameliyat sonrası 9. günde tamamen iyileşme sağlandı ve cihaz çıkarılarak hasta taburcu edildi (89).

1960'larda ventriküler destek sistemleri (VDS) geliştirilirken, kardiyak fonksiyonları desteklemek için "counter pulsation" teorisi de ortaya atıldı. Başlangıçta sistolde alınan arteriyel kanın diyastolde geri verilmesi prensibine dayanan bu yöntem, Moloupolous ve ekibi tarafından intraaortik balon şeklinde geliştirildi. 1968'de Kantrowitz ve ekibi, intraaortik balon pompasının (İABP) ilk klinik uygulamasını gerçekleştirdi (90, 91).

İlk klinik total yapay kalp uygulaması ise 1969 yılında Cooley tarafından bildirildi. Kardiyopulmoner bypass'tan ayrılması mümkün olmayan ve agresif sol ventrikül rezeksiyonu yapılan bir hastaya Dacron ve silastik pnömatik cihaz ile transplantasyona köprüleme sağlandı. Ancak hasta, erken dönemde extübe edilmesine rağmen fulminant nekrotizan pseudomonas pnömonisi nedeniyle hayatını kaybetti (92).

1980'de Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), uzun süreli destek sağlayacak tamamen implante edilebilir sol VDS'lerin geliştirilmesine karar verdi. Bu çerçevede 1984 yılında Stanford Üniversitesi'nde Portner ve Oyer, NHLBI rehberliğinde geliştirilen Novacor sistemiyle ilk başarılı mekanik destek uygulaması sonrasında transplantasyon gerçekleştirdi (93). 1980'lerde Golding'in santrifüj pompaları ve 1982'de Hill'in Thoratec ile başarılı uygulamaları kaydedildi. 1986'da Abiomed BVS5000 ve 1988'de Berlin Heart ile ilk klinik uygulamalar yapıldı.

1992'de Frazier ve ekibi, implante edilebilir pnömatik HeartMate IP VAD ile başarılı kalp nakline köprüleme uygulaması gerçekleştirdi (94). 1994'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), HeartMate'i kalp nakline köprüleme amacıyla onayladı ve bu cihaz FDA tarafından onaylanan ilk implante edilebilir VAD oldu. 2002'de FDA, HeartMate'i kalıcı kullanım (destination therapy) amacıyla da onayladı. 2002'de Berlin Incor, 2003'te HeartMate II'nin yeni versiyonu, 2006'da Heartware,

2008’de DuraHeart, 2009’da HeartAssist 5 ve 2010’da Levacor klinik olarak kullanılmaya başlandı.

Türkiye’de açık kalp cerrahisinin başladığı 1960’lı yıllardan itibaren post-kardiyotomi yetersizliklerinde uzatılmış KPB desteği, İABP kullanımı, roller pompa ve santrifüj pompa destekleri ile ECMO uygulamaları gibi genel dolaşım destek yöntemleri kullanıldı. VDS uygulamalarına dair ilk rapor, Dr. Kemal Bayazıt ve ekibine ait olup, 1987 yılında 11 hastada Abiomed BVS 5000 ve 28 hastada Biomedicus santrifüj pompanın iyileşmeye köprüleme amacıyla kullanıldığını bildirmiştir (95).

Kalp nakline köprüleme (BTT) amaçlı VDS uygulamaları, Türkiye’de ilk kez 2001 yılında Dr. Süha Küçükaksu, Erol Şener ve Oğuz Taşdemir tarafından gerçekleştirilmiş ve 6 aylık destek sonrası başarılı bir nakil uygulanmıştır (96, 97). Parakorporeal bir sistem ile (Berlin Heart Excor) ilk başarılı BTT uygulaması ise 2007 yılında Dr. Mustafa Özbaran ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. VDS’lerin kalıcı kullanım amacıyla ilk kez uygulanması ise 2006 yılında Dr. Süha Küçükaksu tarafından Micromed DeBakey VAD ile ve 2007 yılında Dr. Mustafa Özbaran tarafından Incor VAD ile yapılmıştır (96, 97, 98).

2006 yılında Akdeniz Üniversitesi’nde Dr. Ömer Bayezid ve ekibi, Berlin Heart Excor cihazını BTT amacıyla bir hastaya implante etmiş ancak hasta 7 gün sonra sağ ventrikül yetersizliği nedeniyle kaybedilmiştir. Aynı yıl, MicroMed DeBakey VAD kullanılarak başka bir hastada 6 günlük destek tedavisi sonrası sağ ventrikül yetersizliği nedeniyle hasta hayatını kaybetmiştir (99).

2.12.3. Kısa Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri

Günümüzde kalp yetmezliği hastalarının sayısının fazlalığı ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle, gerek nihai karar verilene kadar köprüleme amacıyla gerekse planlanan cerrahi veya girişimsel işleme kadar destek sağlamak amacıyla mekanik ventriküler destek sistemlerinin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Kısa dönemli VAD’ler, yeterli doku perfüzyonu sağlandığı ve cihaza bağımlılığın devam ettiği hastalarda, eğer iyileşme ihtimali göz önünde bulunduruluyorsa uzun dönemli VAD tercih edilmekte, ancak iyileşmenin mümkün olmadığı düşünülüyorsa kalp nakli için köprüleme amacıyla kısa süreli VAD kullanılmaktadır (100).

2.12.4. İnter-Aortik Balon Pompası (İABP)

1968 yılında ilk klinik uygulaması yapılan İABP, günümüzde hala en yaygın ve kolay uygulanabilir kısa süreli mekanik dolaşım destek sistemlerinden biridir. Kateter çapı 7-9 Fr arasındadır. EKG veya arteriyel basınç dalgalarını kullanarak senkronize çalışır. Desendan aortaya yerleştirilerek yaklaşık 0,5 L/dk akım sağlar. Diyastol esnasında helyum gazıyla şişirerek koroner perfüzyonu artırır, sistolde ise sönmekle distal akımı engellemez. Miyokardiyal dolaşımı ve oksijen desteğini artırmayı amaçlar (101,102). Kullanıcısının mutlak hareketsiz olması gerekir. Kanama ve ekstremitelerdeki iskemisi riski kateter kalınlığına bağlı olarak daha azdır.

2.12.5. Abiomed BVS 5000I

Abiomed BVS 5000I, akut postkardiyotomiyetmezliği tedavisinde FDA onayı almış bir cihaz olup, iki odacıklı pnömatik bir pompa olarak tasarlanmıştır. Yaklaşık 6 L/dk pulsatil akım sağlayabilir. Kardiyotomi sonrası kardiyojenik şok, akut miyokard enfarktüsü sonucu gelişen kardiyojenik şok, miyokardit ve sol VDS implantasyonu sonrası sağ ventriküler yetmezlik gibi durumlarda kullanılabilir (103, 104). Avantajları arasında uygulanmasının kolay olması, destekten kademeli çıkış imkânı ve ekonomik olması yer alır. Dezavantajları ise sistemik antikoagülasyon gerektirmesi ve hasta hareketliliğini kısıtlamasıdır. 2010'da yapılan bir çalışmada, geleneksel ECMO sistemlerinde mümkün olmayan 90 günü aşkın destek sağlayabildiği belirtilmiştir (105).

2.12.6. Tandem Heart

Tandem Heart, santrifüj prensibiyle çalışan, perkütan yerleştirilebilen bir ventriküler destek sistemidir. İlgili kanüller yoluyla sol atriyumdan kan alıp femoral artere pompalayan sistem, maksimum 5 L/dk akım sağlayabilir. Sol ve sağ ventrikül destek için kullanılabilir. Impella 2.5 gibi daha basit uygulanan cihazlara kıyasla daha yüksek akım ve sol ventrikül dekompresyonu sağlar (106).

2.12.7. Impella

İlk başarılı uygulaması Belçika'da gerçekleştirilen Impella, sol ve sağ ventriküler için farklı modelleri olan bir cihaz grubudur. Kateter ucunda minyatürize aksiyel pompa bulunur. 30.000-50.000 rpm hızında döner ve 2,5-5 L/dk akım sağlar. Sol ventrikülden aldığı kanı asendan aortaya pompalar. Kullanım alanları akut kalp yetmezliği, kardiyojenik şok ve cerrahi sonrası kalp yetmezliğidir.

2.12.8. Ekstrakorporeal Membran Oksijenatörü (ECMO)

1965'ten bu yana kullanılan ECMO, mekanik dolaşım sistemleri arasında hem kardiyak hem de pulmoner destek sağlayabilen tek sistemdir. Kan, vücuttan alınıp membran oksijenatörden geçirilerek geri verilir. Kısa süreli destekler için kullanılır ve 3-6 L/dk akım sağlayabilir. Neonatal pulmoner patolojilerde de kullanılabilir (107).

ECMO iki temel türde uygulanabilir:

- *Venöz-Venöz (V-V) ECMO*: Sadece pulmoner destek sağlar.
- *Venöz-Arteriyel (V-A) ECMO*: Hem pulmoner hem de dolaşım desteği sunar.

Periferik V-A ECMO'da arter kanülü femoral artere, venöz kanül femoral vende sağ atriya yerleştirilir. Santral V-A ECMO'da arter kanülü asendan aortaya, venöz kanül sağ atriya konur.

ECMO uygulaması sistemik antikoagülasyon gerektirir. V-A ECMO için etkinleşmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 180-220 sn olacak şekilde heparinizasyon yapılır. Antikoagülasyon uygulanamayan kanama, intrakraniyal hemoraji gibi durumlar ECMO'nun kontrendikasyonları arasındadır. Komplikasyonları arasında ekstremitte iskemisi, enfeksiyon ve mediastinit yer almaktadır.

2.12.9. Uzun Süreli Mekanik Dolaşım Destek Sistemleri

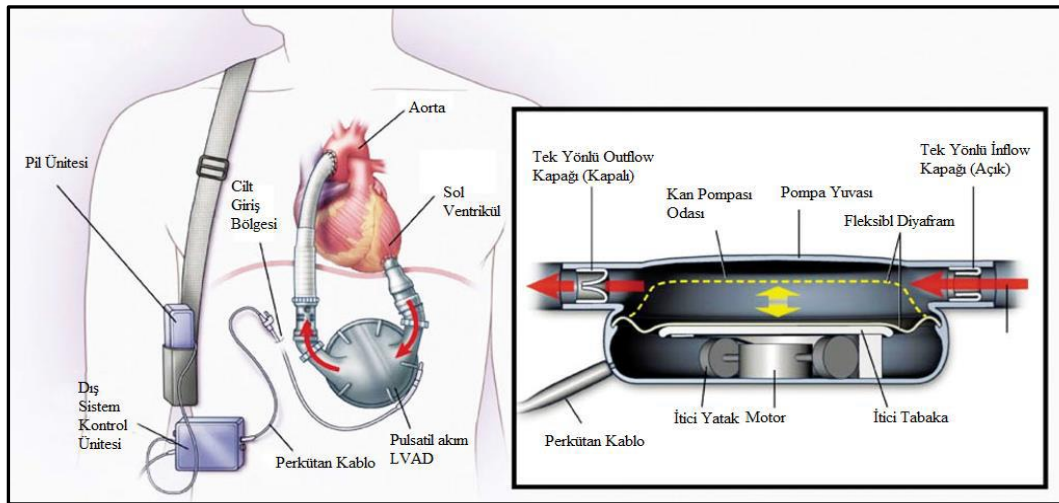
Erken dönemlerde geliştirilen mekanik dolaşım destek cihazları, organ perfüzyonunun pulsatil akım gerektirdiği düşüncesiyle pulsatil pompa teknolojisi kullanılarak tasarlanmıştır. Bu cihazlar, tek yönlü kan akışına izin veren kapaklar ve 65-85 ml atım hacmine sahip ventriküler odacıklar içermektedir. Ancak, mekanik bileşenlerin fazlalığı ve karmaşık yapısı sebebiyle, uzun süreli kullanımda fiziksel aşınma ve yırtılma gibi sorunlarla karşılaşmaktadır (108,109).

2.12.10. Pulsatil VDS'ler

Thoratec HeartMate XVE ve *Novacor*: Mekanik dolaşım destek sistemlerinin ilk nesil örnekleri arasında yer alan bu cihazlar, elektrikle çalışan ve 10 L/dk'ya kadar akım sağlayabilen pulsatil pompalardır. Bu pompalarda, kan akışını yönlendiren tek yönlü domuz kapakları bulunmaktadır. Sol ventrikül apeksine inflow kanülü, çıkan aortaya outflow kanülü yerleştirilirken, cihaz subkostal bölge veya peritoneal kavitede rektus kas kılıfı altında konumlandırılır. Günümüzde, daha yeni jenerasyon cihazlar daha iyi sonuçlar verdiği için ilk nesil LVAD'lar daha az tercih edilmektedir (108).

Thoratec Paracorporeal Ventriküler Assist Device (PVAD): 65 ml atım hacmine sahip, mekanik kapaklarla donatılmış ve üniventriküler veya biventriküler destek sağlayan bir pulsatil pompadır. Akım hızı 1,3 ile 7,2 L/dk arasında değişebilmektedir. 1995 yılında BTT ve 1998'de kardiyotomi sonrası destek için FDA onayı almıştır.

Berlin Heart EXCOR Pediatric: Thoratec VDS'ye benzer olarak, üniventriküler ve biventriküler destek sağlayan parakorporeal bir pompadır. Çocuklar için özel olarak tasarlanan, 10-30 ml stroke volüme sahip minyatürize bir pulsatil VDS'dir. Sol ventrikül desteği için inflow kanülü transseptal yolla sol atriyum, outflow grefti ise asendan aortaya anastomoz edilirken, sağ kalp desteği için sağ atriyum ve pulmoner arter tercih edilmektedir (110).



Şekil 2.1. Aksiyel akım pompaları

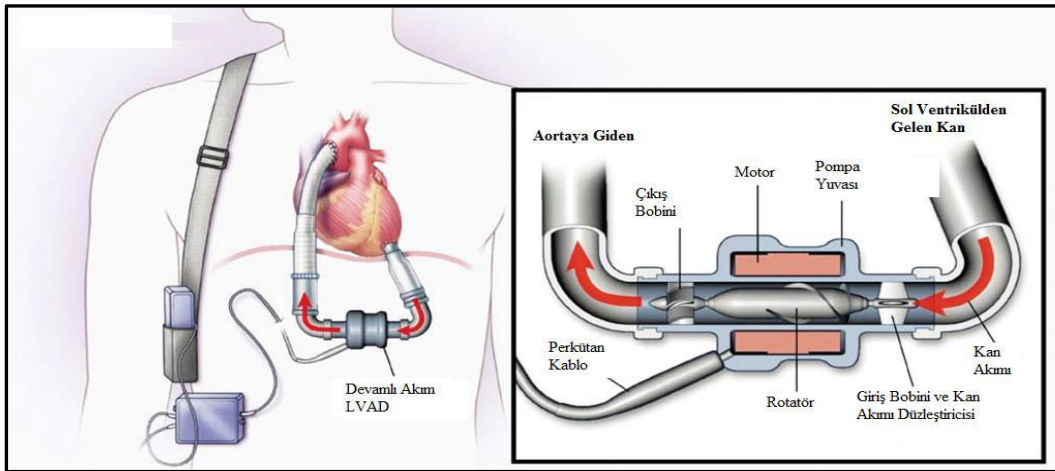
Sentrifugal pompalara benzer çalışan, ancak pulsatil olmayan devamlı akım sağlayan cihazlardır. Pulsatil pompalara kıyasla daha az enerji tüketirler ve küçük boyutları sayesinde implantasyon ve eksplantasyon işlemlerini kolaylaştırırlar. Ancak, shear kuvvete bağlı hemoliz, hava embolisi, negatif intraventriküler basınç oluşumu gibi dezavantajları bulunmaktadır.

MicroMed DeBakey VAD: 1998’de klinik kullanıma girmiş, ülkemizde ise 2001’de ilk kez uygulanmıştır. Dakikada 7500-12000 devirle 10 L’ye kadar debi sağlayabilir. INR değeri 2.5-3.5 olacak şekilde oral antikoagülasyon ve antiagregan tedavi gerektirir. Küçük boyutu nedeniyle çocuk hastalara da uygulanabilmektedir.

Jarvik-2000 VAD: 2005 yılında BTT amaçlı klinik çalışmalar için onaylanmıştır. Dakikada 8000-12000 devirle 7 L’ye kadar debi sağlamaktadır. Sol torakotomi ile sol ventrikül ve desendan aorta arasına yerleştirilir. 5 yıl kadar kesintisiz çalışabilen vakalar rapor edilmiştir (111).

HeartMate II LVAS: 2000 yılında klinik kullanıma giren ilk implante edilebilir aksiyel akım pompasıdır. Çıkan perkütan kablo, hastanın dış kontrol sistemine bağlanır. Pompa hızı 6000-15000 rpm arasında olup, 3-10 L/dk debi sağlayabilir. Sistemik antikoagülasyon gerektirir.

Incor VAD (Berlin Heart AG): Manyetik süspansiyon sistemiyle çalışan aksiyel bir pompadır. 200 gram ağırlığında ve 3 cm çapa sahiptir. 10.000 rpm hızında 7 L/dk debi sağlayabilir. Küçük yapısı nedeniyle cerrahi travma ve enfeksiyon riskini azaltarak uzun süreli kullanıma uygun hale gelmektedir (112).



Şekil 2.2. Tamamen implante edilebilir cihazlar

Total Artificial Heart (TAH) (Syncardia Systems, Inc.): Biventriküler yetersizliği olan hastalarda kalp nakline köprüleme için FDA onayı bulunan bu cihaz, 70 cc'lik pnömatik bir pompadır. Ventriküllerin tamamen eksize edildiği tek mekanik destek cihazıdır ve 9 L/dk'nın üzerinde kardiyak output sağlayabilir. Şiddetli biventriküler yetersizlik, miyokardiyal rüptür, kalp nakli rejeksiyonu gibi durumlarda kullanılabilir.

AbioCor Total Artificial Heart (TAH) (AbioMed Inc.): 2001'de FDA onayı almış ve kalp nakline alternatif olarak geliştirilen ilk TAH olma özelliğine sahiptir. 8 L/dk'ya kadar kardiyak output sağlayabilir. Kalp nakline uygun olmayan, biventriküler yetersizliği LVAD ile tedavi edilemeyen hastalarda tercih edilmektedir. Vücudun içine tamamen implante edilerek sürekli oksijenlenmiş kan pompalama işlemi gerçekleştirir.

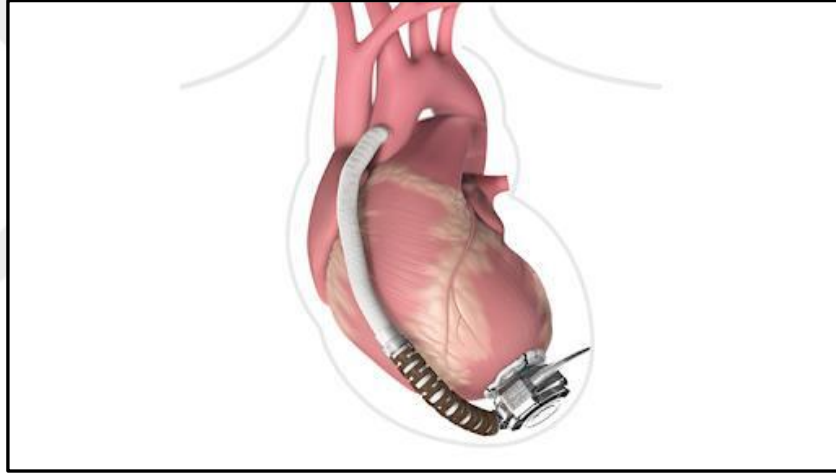
2.12.11. Sentrifugal VDS'ler

Duraheart LVAS (Thermo Heart, Ann Arbor, MI, USA): Sol ventrikülden aldığı kanı aortaya pompalayan üçüncü nesil pompalardandır. Dünyada manyetik süspansiyon teknolojisiyle çalışan ilk uzun süreli LVAD sistemidir. İlk implantasyonu 2008 yılında Amerika'da gerçekleştirilmiştir. Dakikada 1.200 ila 2.400 devir hızında çalışarak maksimum 8 L/dk akış sağlayabilmektedir. Manyetik alan sayesinde pompa odacığı ve pervane arasında doğrudan temas olmadığı için, potansiyel trombüs oluşumu ve hemoliz riski azalırken, sürtünme olmadığı için hareketli bileşenlerin ömrü uzamaktadır.

Levacor VAD (World Heart Corp., Salt Lake City, Utah): Pervanesi manyetik alan sayesinde havada askıda duran ve hareket edebilen bir pompadır. Subkostal veya periperitoneal bölgeye yerleştirilir. Titanyumdan üretilmiş olup, outflow grefti 12 mm çapında kollajen kaplı dokuma Dacron'dan oluşmaktadır. Pompa 800-3000 rpm hızında çalışarak 9 L/dk'nın üzerinde akış sağlayabilir. İlk implantasyonu 2006 yılında gerçekleştirilmiştir.

Heartware VAD (HeartWare, Inc., Framingham, Massachusetts): Üç temel bileşenden oluşmaktadır: 1) İnflow kanülün bağlandığı ön bölme, 2) Manyetik alan içeren arka bölme, 3) Pervane. Ön ve arka bölme titanyum-seramik bileşimindedir. Polyester çıkış grefti ve perkütan enerji aktarım hattı bulunmaktadır. Ciltteki çıkış

bölgesinde doku büyümesini teşvik etmek amacıyla enerji aktarım hattı dokuma polyester malzemeye kaplanmıştır. Pompanın prime volümü 50 ml, ağırlığı ise 160 gramdır. İki motor içeren sistem kesintisiz akış sağlayarak, mekanik enerjiyi kan akışına dönüştüren bir pervane mekanizmasına sahiptir. İnflow kanülü pompa yatağına entegre olup, LV apeksine yerleştirilirken, outflow grefti asendan aortaya bağlanmaktadır. 1800-4000 rpm hız aralığında çalışarak 10 L/dk'lık akış üretebilir. Median sternotomi veya sol torakotomi ile implante edilebilir. Tam şarjlı piller 4 ila 7 saat boyunca HVAD pompasına enerji sağlayabilir. Bu cihaz 2012 yılında FDA tarafından transplantasyona köprü tedavisi (BTT) için onaylanmıştır. Zamanla endikasyonları genişletilerek transplantasyon adayları için karar aşamasına köprü ve kalıcı tedavi seçeneği olarak da kullanılabilir hale gelmiştir.



Şekil 2.3. Heartware VAD

Konjestif Kalp Yetmezliği (REMATCH) çalışması, 2001 yılında yayımlanmış olup, geleneksel tıbbi tedaviye kıyasla birinci nesil LVAD kullanımının hastalarda daha olumlu sonuçlar sağladığını göstermiştir. 12 aylık sağkalım oranı LVAD grubunda %52 iken, tıbbi tedavi alan grupta %25 olarak belirlenmiştir. 24. ayda ise LVAD grubunda %23, tıbbi tedavi grubunda %8 sağkalım oranı tespit edilmiştir. Günümüzde ikinci ve üçüncü nesil LVAD sistemleri, kardiyak transplantasyonla kıyaslanabilir 1 yıllık sağkalım oranları (%90 civarında) sunarak transplantasyona veya kalıcı tedaviye köprü olarak kullanımını desteklemektedir (113, 114).

HeartMate III (Thoratec Corp. Pleasanton, CA, USA): İlk defa 2014 yılında Almanya'nın Hannover Tıp Fakültesi'nde Prof. Schmitto ve ekibi tarafından implante edilmiştir. Manyetik süspansiyonlu pervaneye sahip olup, pompa yatağında hiçbir yüzeye temas etmeden 2 ila 10 L/dk arasında akış üretebilir. 200 gram ağırlığındadır. Diğer pompalardan farklı olarak, iki saniyede bir pompa hızını değiştirerek staz ve trombüs oluşumunu önlemeyi amaçlar. Tamamen manyetik süspansiyonlu rotor, doğal pulsatilete sağlayarak kayma gerilimini azaltır ve kan akış yollarının genişliğini koruyarak trombüs oluşumunu en aza indirir. 17 saate kadar pil ömrü sunarak hastaların hareket özgürlüğünü artırır. İntraperikardiyal implantasyon için tasarlanmıştır ve modüler aktarım sistemi ile harici bileşenlerin değiştirilmesini kolaylaştırır. 2017 yılında FDA tarafından ileri evre kalp yetmezliği hastaları için BTT amaçlı kullanımı onaylanmıştır.

MOMENTUM 3 çalışması, manyetik süspansiyon teknolojisi kullanan HeartMate III (HM III) ile aksiyel akımlı HeartMate II (HM II) pompalarını karşılaştıran çok merkezli bir randomize klinik araştırmadır. İki yıllık sağkalım oranları değerlendirildiğinde, HM III'ün HM II'ye kıyasla üstün olduğu belirlenmiştir. Ayrıca, pompa trombozu, inme, cerrahi dışı kanamalar gibi hemokompatibilite ile ilişkili advers olaylar HM II grubunda daha sık gözlenmiştir (115).



Şekil 2.4. HeartMate III

2.12.12. İdeal Cihaz

İdeal mekanik dolaşım destek cihazı; uzun ömürlü, yeterli sistemik kan akışını sağlayabilen, fiziksel aktiviteye uygun metabolik gereksinimleri karşılayabilen, kompakt, hafif, sessiz, immün yanıt oluşturmeyen, enfeksiyona dirençli, tromboz, kanama ve hemoliz riskini en aza indiren ve antikoagülasyona ihtiyaç duymayan bir yapı olarak tanımlanabilir. Ayrıca kolayca implante edilebilmeli, harici bir güç kaynağı gerektirmemeli ve ekonomik olmalıdır. Ancak günümüz teknolojisiyle bu niteliklere tamamen sahip bir cihaz üretmek mümkün değildir.

LVAD teknolojisi, ilk nesil pulsatil akım üreten cihazlardan, üçüncü nesil sürekli akış sağlayan santrifüj pompalarına kadar ilerlemiştir (116). İlk nesil cihazların büyük boyutlu olması, geniş aktarma bileşenlerine ve birden fazla hareketli parçaya sahip olması enfeksiyon riskini artırmakta ve zaman içinde pompa işlev bozukluğu ihtimalini yükseltmekteydi. Bununla birlikte, bu cihazların pulsatil akım üretmesi nedeniyle pompa trombozu ve gastrointestinal kanama daha seyrek görülmekteydi (117, 118).

İkinci nesil aksiyal akım pompaları daha küçük boyutlu olup, içlerinde tek hareketli parça bulunduğundan dayanıklılık sorunlarını azaltmıştır. Ancak mekanik yatakların metal içermesi nedeniyle tromboz riski bir miktar artmıştır. Sürekli akışın neden olduğu edinsel von Willebrand Faktör eksikliği ve gastrointestinal arteriyovenöz malformasyon insidansındaki artış, kanama riskinin yükselmesine yol açmıştır (119, 120).

Aksiyal ve santrifüj sürekli akış pompaları, basınç-akış dinamiği açısından farklılık göstermektedir. Aksiyal akış pompaları, giriş ve çıkış noktaları arasındaki yüksek basınç farkı ile sürekli akışı sağlar. Buna karşılık, santrifüj akış pompalarında akım ile basınç farkı arasındaki ilişki daha az lineerdir. Bu durum, iki pompa türü arasında belirli farklılıklar oluşturur. Santrifüj pompalar, afterload artışına karşı daha duyarlıdır ve akış hızlarını buna göre düzenler (121, 122). Ayrıca, preload azalmasına bağlı olarak gelişen interventriküler septumun suction yapma eğilimi santrifüj pompalarında daha düşüktür. Küçük intraventriküler basınç değişimlerinde bile güçlü pulsatil akım oluşturabilen santrifüj pompaları,

gastrointestinal kanama insidansını ve LVAD ile ilişkili aort yetersizliği riskini azaltırken, sol ventrikülde olumlu yeniden şekillenmeye katkı sağlar.

Üçüncü nesil HM III ve HVAD gibi cihazlar, hidrodinamik ve manyetik mekanizmalarla çalışan santrifüj impeller başlığına sahiptir. Perkütan kabloları ve çevresel üniteleri modifiye edilmiştir. VAD implantasyonuna bağlı cerrahi komplikasyonları en aza indirmek ve klinik sonuçları iyileştirmek için pompa tasarımına yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

2.13. Hasta Seçim Kriterleri ve Endikasyonlar

Mekanik dolaşım destek cihazlarının implantasyonu, genellikle diğer tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı veya uygulanamadığı ileri evre kalp yetmezliği vakalarında gerçekleştirilmektedir. Bu hastalarda temel hedef; semptomların hafifletilmesi, yaşam kalitesinin artırılması ve sağ kalım süresinin uzatılmasıdır. Akut miyokard enfarktüsü ve post-kardiyotomi sendromu gibi hızla gelişen klinik tabloların yanı sıra, iskemik veya dilate kardiyomiyopati gibi kronik süreçlerde gelişen kalp yetmezliği vakalarında da implantasyon endikasyonu söz konusu olabilir. Medikal tedaviye dirençli kalp yetmezliği hastaları ve ventriküler destek cihazı (VAD) implante edilen hastaların kayıtlarını içeren *Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support* (INTERMACS) çalışması, bu cihazların çeşitli klinik kullanım endikasyonlarını özetlemektedir. ABD’de 75 merkezde Haziran 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında mekanik dolaşım destek sistemleri (MDDS) uygulanan 430 hasta prospektif olarak takip edilmiştir. Hastaların büyük bir bölümü (n=336) kalp nakline köprüleme (*Bridge to Transplantation*, BTT) amacıyla cihaz implantasyonu geçirmiştir. 63 hastada kalıcı tedavi (*Destination Therapy*, DT) uygulanırken, 31 hastada ise iyileşmeye kadar köprüleme (*Bridge to Recovery*, BTR) amaçlı implantasyon gerçekleştirilmiştir (123).

2.13.1. Transplantasyona Köprüleme (Bridge to Transplantation, BTT)

Son dönem kalp yetmezliğinde altın standart tedavi kalp nakli olsa da, donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle bekleme listesindeki hasta sayısı giderek artmakta ve birçok hasta organ beklerken hayatını kaybetmektedir. Nakil bekleyen hastaların genel durumları bozulmakta ve vital organ perfüzyonunun sürdürülebilmesi için

dolaşım desteğine ihtiyaç duyulmaktadır. LVAD, kalp transplantasyonu için uygun hastalarda, bekleme süresi boyunca hayati organların kanlanması sağlamak amacıyla kullanılabilir (124, 125).

2.13.2. BTT İçin Hasta Seçim Kriterleri

- Kardiyak indeksin $<2,2$ L/dk/m² olması
- Sağ atriyum basıncının >10 mmHg olması
- Pulmoner kapiller wedge basıncının (PCWP) >15 mmHg olması
- NYHA Sınıf IV veya evre D (son 90 gün içinde 60 gün boyunca maksimum dozda inotrop tedaviye rağmen düzelme sağlanamaması)
- Ejeksiyon fraksiyonunun $<25\%$ olması
- En yüksek oksijen tkzetiminin <12 ml/kg/dk olması
- Yüksek doz inotrop tedavisine rağmen hemodinamik stabilitenin sağlanamaması (sistolik kan basıncı <90 mmHg)

Çoğu kardiyolog ve kalp cerrahının ortak kanaati, uygun inotrop tedavisi ve intraaortik balon pompasına rağmen stabil hemodinami sağlanamayan hastalarda, u organ hasarı gelişmeden önce VAD implantasyonunun gerçekleştirilmesi yönündedir. Kardiyak debinin yeterli olmadığı, büyük cerrahi girişimlerin ya da diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu hastalarda VAD kullanımı endikedir (126, 127, 128, 129, 130).

2.13.3. İyileşmeye Köprüleme (Bridge to Recovery, BTR)

Bazı hastalarda mekanik dolaşım desteği (MDD) sırasında sol ventrikülde yeniden şekillenme ve fonksiyonel düzelme gözlemlenebilir. Bu durum, ventriküler destek cihazının çıkarılmasına olanak tanır. Özellikle akut miyokardit gibi geri döndürülebilir nedenlere bağlı gelişen kalp yetmezliğinde bu mekanizma daha sık görülmektedir (131). Kardiyak cerrahi sonrası gelişen post-kardiyotomi kalp yetmezliği vakalarında da mekanik destek, reperfüzyon hasarını en aza indirerek miyokard ödeminin gerilemesine ve kardiyak fonksiyonların düzelmesine katkı sağlayabilir.

Günümüzde gelişen tedavi yaklaşımlarına rağmen, akut miyokard enfarktüsüne bağlı gelişen kardiyojenik şok olgularında mortalite oranı %70 seviyesindedir (132). Şoktaki hastalarda geçici mekanik dolaşım desteği sağlanması gerekebilir. Özellikle genç hastalarda akut miyokardit gelişmesi durumunda BTT yerine iyileşmeye köprüleme yaklaşımı tercih edilebilir. Miyokardit, değişken klinik seyir gösterebilen bir hastalık olup, genellikle viral enfeksiyon sonrası konjestif kalp yetmezliği belirtileri, aritmi ve göğüs ağrısı ile kendini gösterir. Mekanik ventriküler destek uygulanan miyokardit hastalarında tam iyileşme veya transplantasyona kadar sağ kalım oranı %50-70 civarındadır (133).

2.13.4. Kalıcı Tedavi (Destination Therapy, DT)

Kalp nakline uygun olmayan veya nakil için kontrendikasyonları bulunan hastalar için mekanik destek sistemleri tek alternatif tedavi seçeneği olabilir. Bazı çalışmalarda, kalp nakli sonrası kötü prognoza sahip hasta gruplarında, transplantasyon yerine kalıcı mekanik destek sistemlerinin daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (134). *REMATCH* çalışmasına göre kalıcı VAD implantasyonu gerektiren endikasyonlar şunlardır:

1. Son üç ayda en az iki ay boyunca optimal medikal tedaviye rağmen NYHA Sınıf IV'te kalmaya devam eden hastalar
2. LVEF <%25 olan hastalar
3. En yüksek oksijen tüketimi <12 ml/kg/dk veya sürekli intravenöz inotropik ilaç ihtiyacı olan hastalar

Bu hasta grubu, kalp nakline uygun olmayan ve 2 yıldan daha kısa yaşam beklentisi olan bireylerden oluşmaktadır.

2.13.5. DT İçin VAD Kontrendikasyonları

- Tedavi edilmemiş tiroid hastalıkları, obstrüktif veya restriktif kardiyomiyopati
- Cerrahi prosedüre engel oluşturabilecek anatomik veya teknik faktörler
- Vücut kitle indeksinin >40 kg/m² olması
- Trombosit sayısının <50.000/mm³ olması

- 5 cm'den büyük, tedavi edilmemiş aort anevrizması
- Psikiyatrik hastalıklar veya geri dönüşümsüz bilişsel bozukluklar
- Kontrol altına alınamamış aktif enfeksiyon varlığı
- Antikoagülan veya antiplatelet tedaviye intolerans
- INR >2,5 olması
- Ciddi hepatik veya renal disfonksiyon
- Kalıcı pulmoner hipertansiyon (PVR >6 Wood)
- Son 90 gün içinde geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO)
- Periferik arter hastalığı nedeniyle ekstremitelerde ülserasyon veya istirahat ağrısı varlığı
- Kalp yetmezliği dışında yaşam süresini 3 yılın altına düşürebilecek başka hastalıkların varlığı

2.13.6. Karara Kadar Köprüleme (Bridge to Decision, BD)

Akut kardiyojenik şok durumlarında veya hemodinamik dekompanse tablolarda, uzun süreli destek tedavisi gerekip gerekmediğine karar verebilmek için geçici mekanik dolaşım desteği uygulanabilir. BD yaklaşımı, elektif bir karar verme süresi yaratmak için kısa dönem mekanik dolaşım desteği sağlanmasını içerir. Özellikle nörolojik durumu net olarak değerlendirilemeyen hastalarda, durum netleşene kadar BD amaçlı geçici ventriküler destek cihazları veya ECMO kullanılabilir (135, 136).

2.13.7. Hasta Seçimi ve Zamanlamanın Önemi

Uygun zaman diliminde ve uygun hasta grubuna VAD (ventriküler destek cihazı) uygulanması, tedavinin etkinliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle, VAD aday hastalar için preoperatif ve postoperatif risk sınıflandırmasının doğru bir şekilde yapılması gerekmektedir. VAD teknolojisinin gelişmesiyle birlikte, uygun hasta seçimi, ameliyat sürecinin optimize edilmesi ve postoperatif bakımın titizlikle yürütülmesi, VAD uygulanan hastalarda klinik sonuçların daha olumlu olmasını sağlamaktadır.

LVAD (sol ventriküler destek cihazı) için, NYHA (New York Heart Association) Sınıflaması'na göre III ve IV evrede olan kalp yetmezliği hastaları potansiyel adaylar arasında yer almaktadır. Ancak, bireysel faktörler hem sağlanacak faydayı hem de operasyon riskini etkileyebileceği için hasta bazlı değerlendirme büyük önem taşımaktadır (18).

2.13.8. ESC Kılavuzuna Göre VAD Endikasyonları

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından yayınlanan Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu'na göre, iki aydan uzun süreli optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen ciddi semptomları devam eden hastalarda, aşağıdaki kriterlerden en az birinin varlığı halinde LVAD tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır:

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %25'in altında olması ve en yüksek oksijen tüketim kapasitesinin $VO_2 < 12$ ml/kg/dk olması.
- Son bir yıl içerisinde, üç veya daha fazla kez, belirgin predispozan sebep olmaksızın kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış öyküsü bulunması.
- İnotropik tedavi ihtiyacının bulunması.
- Azalmış perfüzyon ve ventriküler dolum basıncında uyumsuzluk gösteren hastalar (örneğin; pulmoner kapiller wedge basıncı ≥ 20 mmHg ve sistolik kan basıncı $\leq 80-90$ mmHg, kardiyak indeks ≤ 2 L/dk/m²) nedeniyle ilerleyici son organ disfonksiyonu (böbrek ve/veya karaciğer fonksiyonlarında bozulma).
- Ciddi triküpid yetmezliği ile birlikte seyreden belirgin sağ ventrikül disfonksiyonunun olmaması.

Ayrıca, aynı kılavuzda en uygun medikal ve cihaz tedavisine rağmen son evre Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği (DEF-KY) bulunan hastalarda, kalp nakline uygun olanlar için semptomları iyileştirmek, hastaneye yatma riskini azaltmak ve erken mortaliteyi önlemek amacıyla LVAD tedavisi önerilmektedir. Kalp nakline uygun olmayan hastalarda ise alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (18).

2.14. INTERMACS Sınıflaması ve LVAD Zamanlaması

2.14.1. INTERMACS Sınıflaması

2.14.1.1. INTERMACS Seviye I (Çöküş ve kritik durum)

Bu kategori, en ciddi klinik tabloda bulunan hastaları kapsar. Bu gruptaki bireyler, tüm inotropik destek tedavileri ve intraaortik balon pompasına (IABP) rağmen yaşamı tehdit eden hipotansiyon ile seyreden hastalardır. Şiddetli asidoz, yükselmiş laktat seviyeleri ve kritik organ hipoperfüzyonu gözlemlenen bu hastalar, acil müdahale gerektirir ve saatler içinde tedavi edilmelidir.

2.14.1.2. INTERMACS Seviye II (Hızlı kötüleşme, inotropik bağımlılık)

Bu hastalar, inotropik destek tedavisine bağımlı olup, taşiaritmi, klinik iskemi bulguları, volüm yüklenmesi ve perfüzyon bozukluğu ile birlikte beslenme ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalar gösterir. Bu hastalara birkaç gün içinde müdahale edilmesi gereklidir.

2.14.1.3. INTERMACS Seviye III (Bağımlı ancak stabil durum)

Bu grup, inotropik tedavinin kesilmesiyle hipotansiyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gelişen, bu nedenle sürekli inotropik desteğe ihtiyaç duyan, ancak düşük-orta doz inotropik tedavi ile stabil kalan hastaları içerir. Beslenme durumu, böbrek fonksiyonları ve sıvı dengesi dikkatle izlenmelidir. Seviye II'ye ilerleme riski göz önünde bulundurulmalı ve bu hastalara haftalar süren dönemlerde elektif müdahale planlanmalıdır. Bu grupta, inotropik desteğin kesilememesi, hastalığın son evreye geçişi açısından kritik bir eşik olarak değerlendirilir.

2.14.1.4. INTERMACS Seviye IV (Tekrarlayan dekompanseasyon)

Bu hasta grubu, refrakter dekompanseasyondan çok, tekrarlayan kalp yetmezliği epizodları ile karakterizedir. Genellikle intravenöz diüretik tedavisi için hastaneye yatırılırlar ve sıvı dengesinin sağlanmasının ardından oral tedaviye geçilir. Ancak sıvı retansiyonu sık sık tekrarladığı için yüksek doz diüretik tedavisine ihtiyaç duyulur. Bu hastalar, daha etkili tedavi seçenekleri (VAD veya transplantasyon) açısından değerlendirilmelidir. Sıvı retansiyonunun erken tespit

edilmesini sağlayacak monitörizasyon stratejileri önemlidir. Elektif girişimler, birkaç hafta ile birkaç ay arasında planlanabilir.

2.14.1.5. INTERMACS Seviye V (Evde sınırlı yaşam süren hastalar)

Bu gruptaki hastalar, istirahat halinde stabil olup yalnızca fiziksel aktivite sırasında belirgin semptomlar gösterirler. Günlük yaşamları büyük ölçüde ev içinde sınırlıdır ve odalar arasında dahi hareket ederken zorluk yaşayabilirler. Beslenme durumu, organ fonksiyonları ve fiziksel aktivite düzeyi dikkatle izlenmelidir. Bu hastaların klinik durumları genellikle aylar veya yıllar içinde değişiklik gösterdiğinden, düzenli takip gereklidir.

2.14.1.6. INTERMACS Seviye VI (Hafif semptomatik hastalar)

Bu hastalar, istirahat halinde stabil olup günlük yaşam aktiviteleri sırasında sıvı retansiyonu belirtisi göstermeyen bireylerdir. Ancak, fiziksel efor başladıktan kısa bir süre sonra yorgunluk ve güçsüzlük hissederler. Seviye V hastalarına benzer şekilde, beslenme durumu, organ fonksiyonları ve aktivite düzeylerinin korunmasına yönelik uzun vadeli takip gereklidir.

2.14.1.7. INTERMACS Seviye VII (Düşük riskli, stabil hastalar)

Bu gruptaki hastalar, düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip olup daha önce dekompanse dönemler geçirmiş ancak mevcut durumda günlük aktivitelerini sürdürebilen klinik olarak stabil bireylerdir. NYHA III seviyesinde sınıflandırılan bu hastalar, optimal volüm yönetimi ile hipotansiyon belirtisi göstermeyen ve stabil böbrek fonksiyonlarına sahip bireylerdir. Bir yıllık sağkalım oranları %70-80 civarındadır. Bu grup hastalar için VAD veya kalp nakli endikasyonu genellikle düşük ihtimal taşır. Bununla birlikte, bazı hastalarda ventriküler taşikardi veya fibrilasyon gibi aritmiler ile angina görülebilir ve bu faktörler INTERMACS sınıflandırmasında ek risk unsurları olarak değerlendirilir. Aritmi varlığı, VAD implantasyonu sonrası potansiyel riskleri artırabileceğinden, dikkatli değerlendirme gerektirir.

INTERMACS (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) sınıflaması, hastaların preoperatif durumlarına göre yedi kategoriye ayırmakta olup, LVAD uygulanma zamanlaması konusunda yol gösterici bir rol oynamaktadır (114).

Tablo 2.5. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) Sınıflaması

Profil	NYHA	Tanım	Hemodinamik Durum	VAD Zamanı
1	IV	Kritik kardiyojenik şok	İnotrop tedavisine rağmen inatçı hipotansiyon ve IABP uygulamasına rağmen kritik organ hipoperfüzyonu	Saatler içerisinde
2	IV	Progresif hemodinamik kötüleşme	Nutrisyon, renal fonksiyon bozukluğu ve sıvı retansiyonu devam eden ancak inotrop desteği ile uygun kan basıncı sağlanan hastalar	Günler içerisinde
3	IV	Stabil fakat inotrop bağımlı	İlımlı dozlarda inotrop ile hemodinamik stabilitenin sağlandığı ancak hipotansiyon nedeniyle kötüleşme riski taşıyan hastalar	Elektif olarak haftalar veya aylar içerisinde
4	IV	İstirahat semptomları	İnotrop tedavisinin kesilebildiği ancak özellikle sıvı retansiyonu gibi tekrar kötüleşme gösteren hastalar	Elektif olarak haftalar veya aylar içerisinde
5	IV	Egzersiz intoleransı	İstirahat semptomları olmayan ancak ciddi egzersiz intoleransı ve sıvı retansiyonu olan hastalar	Nutrisyon ve organ fonksiyonlarına göre değişik aciliyet
6	III	Egzersiz kısıtlaması	Daha az egzersiz intoleransı olan, sıvı yükü olmayan ancak dekompanseasyon riski bulunan hastalar	Nutrisyon ve organ fonksiyonlarına göre değişik aciliyet
7	III	İleri NYHA III	Şu an veya yakın zamanda sıvı imbalansı olmayan NYHA II / III hastalar	VAD endikasyonu yok

2.15. Ventriküler Destek Sistemlerinde Kontrendikasyonlar

Genel olarak, kalp nakline uygun olmayan hastalar mekanik destekleyici sistemler için de kontrendike olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, son dönemlerde kontrendike olarak değerlendirilen bazı hastalarda uzun dönemli veya kalıcı kullanım gerekliliğinin ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bu durum gelecekte belirli değişikliklerin gündeme gelebileceğini göstermektedir. Mevcut durumda kontrendikasyonlar kesin ve göreceli (rölatif) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (137,138).

2.15.1. Kesin Kontrendikasyonlar

- Septik şok (Aktif enfeksiyon rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilmekle birlikte, hasta hızlı bir şekilde dekompanse oluyorsa VDS uygulanabilir ve uygun antibiyotik tedavisi ile süreç yönetilir)
- Ciddi hemostaz bozuklukları
- Multiorgan yetmezliği
- İleri düzeyde pulmoner hipertansiyon ($PVR >480 \text{ dynes/sec/cm-5}$)
- Mekanik kapak protezi varlığı (Yüksek trombus riski nedeniyle)
- Sol ventriküler septal rüptür
- Diabetes mellitus (Eğer end-organ hasarı mevcutsa)

2.15.2. Rölatif Kontrendikasyonlar

- Aort yetmezliği (>2. derece) (Bu durumda, aort kapağının biyoprotez ile değiştirilmesi veya cerrahi olarak kapatılması gerekmektedir.)
- Hepatik yetmezlik (Bilirubin $>3 \text{ mg/dL}$, SGOT-SGPT >5)
- Kronik böbrek hastalığı (Kreatinin $>2.5 \text{ mg/dL}$) ve kronik akciğer hastalığı ($FEV1 <1L$)
- İleri yaş (>70)
- Uzun süreli entübasyon
- Semptomatik serebrovasküler olay geçirmiş olmak
- Semptomatik ve ileri derece periferik damar hastalığı
- Son iki hafta içerisinde akut miyokard infarktüsü veya pulmoner emboli geçirmiş olmak

- Malignite (İki yıldan daha kısa yaşam beklentisi olan hastalar)
- Psikososyal bozukluklar (Aktif sigara kullanımı, madde veya alkol bağımlılığı, stabil olmayan veya kronik psikiyatrik hastalıklar, belgelendirilmiş yaşamı tehdit eden uyumsuzluk durumları)

2.16. LVAD ve İmmünolojik Yanıt

Kardiyopulmoner bypass prosedürlerinde olduğu gibi, sol ventriküler destek cihazları (LVAD) da immün ve hümorale mekanizmaları tetikleyerek protrombotik, prokoagulan ve proinflamatuvar bir ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle hastalarda kısmi yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) beklenmekte olup, bu durum erken dönemde artmış kanama riskinin başlıca nedenlerinden biridir. Trombotik aktivitenin devam etmesiyle fibrinoliz gelişmekte, ancak bu sürecin cihaz içerisinde psödointima oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir (139).

Makrofaj prokoagulan aktivitesi LVAD hastalarında belirgin şekilde artmaktadır (140). Bununla birlikte, anti-HLA antikor seviyeleri konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda %4 iken, LVAD implante edilen hastalarda %47'ye yükselmektedir. Bu durum, ilerleyen dönemde nakil sonrası red riskini artırabilecek panel reaktif antikor seviyelerinin yükselmesine neden olabilmektedir (53). Aynı zamanda, LVAD hastalarının %43'ünde antifosfolipid antikor geliştiği gözlemlenmiştir.

Koagülasyon kaskadında iki fazlı bir aktivasyon gözlemlenmektedir. Erken dönemdeki pik, kardiyopulmoner bypass ve LVAD implantasyonuna bağlıken, daha uzun süre devam eden geç dönem piki, cihaz yüzeyinde fibrinle kaplı tabakada immün potansiyelli hücre popülasyonunun yerleşmesi ve aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu bölge selektif olarak dendritik (VWB, TM, CD34) ve monositik (CD68, CD14) hücreleri tutarak, bunların cihaza adapte olmasına ve aktive olmasına neden olmaktadır. Aktivasyona uğrayan bu hücreler IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, TNF ve TF gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmaktadır (138).

Ayrıca, LVAD yüzeyinde lökositler için adezyon reseptörleri olan ICAM, VCAM ve E-selektin gibi moleküllerin ekspresyonu artmaktadır. Bu durum bazı duyarlı hastalarda T lenfositleri (CD2, CD3, CD25) ile LVAD yüzey hücreleri arasında etkileşim oluşarak:

- Otoimmüniteye
- B lenfosit hiperaktivitesine (CD20) neden olabilmektedir.

CD4 T lenfosit popülasyonunda apoptoza bağlı olarak sürekli bir azalma gözlenmektedir (108). Bunun yanı sıra, LVAD hücreleri Nükleer Transkripsiyon Faktörü KB (NF-KB) de içermektedir. Günlük 80 mg asetil salisilik asit (ASA) kullanımı, bu faktörün aktivasyonunu engelleyerek inflamatuvar yanıtı düşürebilir.

2.17. LVAD Komplikasyonları

Teknolojik ilerlemelere rağmen, VAD'lara bağlı postoperatif komplikasyonlar hem cihaz hem de hasta açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. En sık karşılaşılan postoperatif komplikasyonlar arasında kanama, sağ ventrikül yetmezliği (RVF), LVAD trombozu, enfeksiyon, aort kapak patolojileri ve tromboembolik olaylar yer almaktadır (141).

2.17.1. Kanama

LVAD implantasyonu sonrası en yaygın advers etki kanamadır. Hastaların uzun süredir kalp yetmezliği öyküsüne sahip olması, hepatik konjesyon nedeniyle koagülasyon faktör sentezinde bozulma, intraoperatif heparin kullanımı, dilüsyon veya ilaçlara bağlı trombosit kaybı ve disfonksiyonu ile kronik anemi gibi faktörler, kanama için predispozan unsurlar olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, LVAD implantasyonu yapılan hastalar, antikoagülan ve antiagregan tedaviye ihtiyaç duymakta olup, bu tedaviler de kanama riskini artırmaktadır. Postoperatif ilk 14 gün içindeki kanamalar genellikle cerrahi prosedüre bağlı gelişirken, ilk 30 gün içinde hastaların %20-40'ında kanama görülmektedir. Taburculuk sonrası 6 ay içinde kanamaya bağlı olaylar %13 oranında bildirilmektedir (142). Gastrointestinal sistem (GIS) kanamaları genellikle ilk 30 gün içinde ortaya çıkmakta ve yeniden hastaneye yatış gerektiren önemli bir neden olmaktadır (143). Santral sinir sistemi kanamaları ise genellikle daha geç dönemde meydana gelmektedir. Nedeni belirlenemeyen kan kaybına bağlı anemi, yaklaşık %20 oranında görülmektedir. Reoperasyon gerektirmeyen torasik kanama veya endoskopik olarak saptanamayan GIS kanamaları bu anemiye yol açabilmektedir (144).

2.17.2. Sağ Ventrikül Yetmezliği (RVF)

LVAD implantasyonu sonrası erken postoperatif dönemde en sık ölüm nedeni sağ ventrikül yetmezliğidir (145). Postoperatif 14 günden uzun süre inotrop ihtiyacı olması, 48 saatten fazla inhaler nitrik oksit gereksinimi, sağ kalp destek cihazı ihtiyacı veya inotrop tedavisi altında hastaneden taburcu edilme durumu, LVAD sonrası gelişen sağ ventrikül yetmezliği olarak tanımlanmaktadır. Kardiyak tamponad bulunmayan bir hastada, aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı LVAD implantasyonu sonrası RVF göstergesidir: kardiyak indeksin $<2.0 \text{ L/dk/m}^2$ olması, mikst venöz oksijen saturasyonunun $<55\%$ olması, santral venöz basıncın (CVP) 16 mmHg'den yüksek olması ve ortalama arteriyel basıncın $<55 \text{ mmHg}$ olması (146). Sağ ventrikül yetmezliği, LVAD implantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %11'inde görülmektedir. Medikal tedaviye dirençli RVF vakalarında sağ ventriküler destek cihazı (RVAD) implantasyonu gerekebilmektedir. 484 hastalık HeartMate II çalışmasında, hastaların %6'sında LVAD implantasyonu sonrası RVAD implantasyonu ihtiyacı doğmuştur (147). Sağ kalbe destek amacıyla periferik veno-arteriyel ECMO kullanımı da mümkündür; ancak bu yöntem ventrikül boşaltımı açısından yetersiz kalmakta ve tromboemboli, ciddi kanama ile ekstremit malperfüzyonu gibi komplikasyonlar içermektedir.

Sağ Kalp Yetmezliği Nedenleri

- a) İmplantasyon öncesinde mevcut sağ kalp yetmezliği bulunması.
- b) Hava embolisi: İşlem esnasında ve weaning sürecinde sağ ventrikülün yeterince korunamaması ve distansiyona maruz kalması (148).
- c) Mevcut koroner arter hastalığı.
- d) LVAD implantasyonu sonrası sol ventrikülün küçülmesi ve septumun paradoksal hareketinin ortadan kalkması nedeniyle, normal şartlarda sağ ventrikülün sol ventriküle sağladığı desteğin kaybolması.
- e) LVAD yerleştirilmesini takiben göğüs kafesinin kapatılması: Bu durum, yaklaşık 300 cc'lik bir debi azalmasına neden olur. Hemodinamik açıdan kritik hastalarda göğüs kapatılmaz ve en az bir gün açık bırakılır.
- f) **Ana neden: Kanama.** Daha önce de belirtildiği gibi, kanama ve yapılan transfüzyonlar pulmoner direnci ciddi oranda artırarak sağ ventriküle ek yük bindirir ve gizli kalmış bir yetmezliği belirgin hale getirebilir.

Tromboksan A2, sitokinler ve immünolojik mekanizmaların yanı sıra, kardiyopulmoner bypass sonrası artan kompleman (özellikle C5a) aktivasyonu da bu durumun gelişiminde rol oynar. Transfüzyon sırasında lökosit filtresi kullanımı hem kanama riskini hem de lökositlerin neden olabileceği akciğer hasarını azaltabilir.

Sağ ventrikül yetmezliğinin erken tespiti önemlidir.

- Santral ven basıncının 20 mmHg'nin üzerine çıkması
- Dev v dalgalarının varlığı
- Sol atriyal basıncın 10 mmHg'nin altında olması
- Kardiyak indeksin 1.8 L/dk/m²'nin altına düşmesi
- Yatak başı ekokardiyografide septumun pozisyonu, sağ ventrikülün dilate görünmesi ve belirgin triküspit yetersizliğinin saptanması.

Tedavi Seçenekleri

- Nitrik oksit inhalasyonu (149)
- İnotropik ajanlar
- Venoarteriyel şant uygulanması (150) veya ciddi desatürasyon yaratmayacak şekilde Fontan fenestrasyon benzeri teknikler
- Vücut dışı dolaşım destek sistemleri (151, 152)
 - Sağ atrium veya juguler venden femoral artere santrifügal pompa ile kan pompalanabilir
 - Oksijenatör içermeyen bu destek devresi sayesinde belirgin bir desatürasyon yaşanmaz
 - Beyin, kalp ve böbrekler arteriyalize kan ile beslenir
 - 1-1.25 L/dk debi sağlanabilir ve yaklaşık 6-12 saat boyunca kullanılabilir
 - Heparinizasyon gerektirmez

Son çare olarak RVAD implantasyonu gerekebilir

- Endikasyon belirlendiğinde erken müdahale edilmesi, sağkalımı %55 oranında artırabilir
- Yaklaşık 5 gün boyunca kullanılır
- Göğüs açık bırakılır ve kanama durana kadar heparin verilmez

- Diyaliz devresi yararlı olabilir ve RVAD sistemine entegre edilebilir (126)

Bunların yanı sıra, **lead kırılması, inflow konduit rüptürü (153) gibi mekanik komplikasyonlar ve cihaz arızaları** da nadiren karşılaşılan ancak ciddi sonuçlar doğurabilen sorunlar arasında yer almaktadır.

2.17.2.1. Tromboembolik Olaylar

Antitrombotik tedaviye rağmen tromboembolik komplikasyonlar yaygın görülmektedir. Bunlar arasında serebrovasküler olay, geçici iskemik atak, santral sinir sistemi embolisi ve pompa trombozu yer almaktadır. Nörolojik komplikasyonlar, LVAD ile ilişkili en ciddi komplikasyonlardan biri olup, mortalitenin önde gelen nedenlerindendir (154). INTERMACS kayıtlarından elde edilen verilere göre, 5300 hastayı kapsayan bir çalışmada 1 ay, 6 ay ve 1 yıllık inme oranları sırasıyla %3, %5 ve %11 olarak saptanmıştır (155). Atriyal fibrilasyon (AF), tromboembolik olaylar için iyi bilinen bir risk faktörü olup, ileri evre kalp yetmezliği nedeniyle LVAD implantasyonu yapılan hastalarda sık görülmektedir. Ancak retrospektif bir çalışmada, preoperatif AF'nin postoperatif dönemde tromboembolik olaylar ve mortalite üzerinde anlamlı bir risk artışı yaratmadığı gösterilmiştir (156).

2.17.2.2. LVAD Trombozu

Pompa trombozu, pompanın kendisinde veya greftte meydana gelebilir. 900 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmaya göre, Mart 2011'den önce LVAD pompa trombozu oranları %2,2 iken, Mart 2011'den sonra bu oran %8,4'e yükselmiştir (157). Pompa trombozuna ait risk faktörleri hasta, cihaz ve yönetim kaynaklı faktörler olarak üç ana başlıkta toplanabilir. Kronik kalp yetmezliği (KKY), enfeksiyon, malignite ve hiperkoagülabilité sendromları hasta kaynaklı risk faktörleri arasında yer alırken, çıkış greftinin kendi üzerine katlanması, dıştan bası ve lokal ısı değişiklikleri cihazla ilişkili faktörler olarak değerlendirilmektedir. Uygunsuz antikoagülasyon ise hasta yönetimi ile ilgili en önemli risk faktörüdür. Pompa trombozunda cihaz güç göstergelerinde yükselme, sol veya sağ kalp yetmezliği belirtileri ve hemoliz bulguları gözlenmektedir.

2.17.2.3. Enfeksiyon

Enfeksiyon, ilk 6 ay içinde morbiditenin en sık ve mortalitenin ikinci en yaygın nedenidir. Yeniden hastaneye yatış gerektiren en önemli faktörlerden biridir. LVAD ile ilişkili enfeksiyonlar %30-50 oranında görülmektedir. LVAD hastalarında en sık pnömoni (%23) ve sepsis (%20) bildirilmiştir. Bunu, driveline çıkış yeri ile ilişkili enfeksiyonlar (%19) takip etmektedir (158). Driveline enfeksiyonları genellikle geç dönemde ortaya çıkmakta ve LVAD implantasyonundan sonraki 30 gün sonrasında hastaların %85'inde raporlanmıştır. Ortalama olarak, LVAD implantasyonundan sonraki 6. ayda enfeksiyon sıklığında artış gözlenmektedir. Driveline enfeksiyonlarının ardından mortalite oranı 6 ayda %9,8, 12 ayda ise %31 olarak bildirilmiştir (159).

2.17.2.4. Aort Kapak Patolojileri

LVAD implantasyonu sonrası aort yetmezliği insidansı %11-42 arasında değişmektedir (160). LVAD çıkış greftinin asendan aort ile uygunsuz açıda olması, aort yetmezliği açısından önemli bir risk faktörüdür.

2.18. Kalp Transplantasyonu

20.yüzyılın başlarında A. Carrel tarafından ilk heterotopik kalp naklinin gerçekleştirilmesinin ardından, 1960 yılında N. Shamway köpeklerde ortotopik kalp nakli uygulamıştır. 1967 yılında ise C. Bernard, 54 yaşındaki bir erkek hastaya ortotopik kalp naklini başarıyla gerçekleştirmiştir. 1970'li yıllarda endomiyokardiyal biyopsinin kullanıma girmesi ve 1980'li yıllarda siklosporinin immüsupresif tedavide yer almasıyla sağ kalım oranlarında belirgin bir artış sağlanmıştır. Türkiye'de ilk başarılı kalp nakli 1989 yılında Dr. Bayezid ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde ise ilk kalp nakli 1998 yılında yapılmıştır.

2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre, kalp nakli için uygun hasta kriterleri şu şekilde belirlenmiştir (18):

- Alternatif tedavi seçenekleri tükenmiş, kötü prognoza sahip ve ciddi semptomları bulunan kalp yetmezliği hastalarının olması,

- Hastanın iyi bilgilendirilmiş, motive olmuş ve duygusal olarak kararlı olması,
- Ameliyat sonrası yoğun tedavi sürecine uyum sağlayabilecek kapasitede olması.

Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzları, kalp nakli için aşağıdaki endikasyonları belirlemiştir:

- İntraaortik balon pompası (İABP) veya sol ventrikül destek cihazı (LVAD) gerektiren refrakter kardiyojenik şok,
- Sürekli intravenöz inotropik tedavi gereksinimi olan kardiyojenik şok,
- Pik oksijen tüketimi (VO_2) <10 ml/kg,
- Maksimum tıbbi tedavi ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine rağmen NYHA sınıf III veya IV kalp yetmezliği,
- İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD), antiaritmik tedavi veya kateter bazlı ablasyon tedavilerine rağmen devam eden, hayatı tehdit eden sol ventriküler aritmiler,
- Pulmoner hipertansiyonun eşlik etmediği son dönem konjenital kalp yetmezliği,
- Alternatif tıbbi veya cerrahi tedavi seçeneği bulunmayan refrakter anjina.

2.18.1. Kalp Nakline Kontrendikasyonlar

2.18.1.1. Kesin Kontrendikasyonlar

- Eş zamanlı böbrek nakli planlanmadan kreatinin klirensi <30 - 50 mL/dk veya kreatinin >2 mg/dL olan ileri evre, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği,
- İleri evrede, geri dönüşümsüz karaciğer hastalığı,
- FEV1 <1 L/dk olan ciddi pulmoner parankimal hastalık,
- Pulmoner arter sistolik basıncı >60 mmHg veya vazodilatörlere rağmen pulmoner vasküler direnci 4-5 Wood ünitenin üzerinde olan ileri evre, geri dönüşümsüz pulmoner arteriyel hipertansiyon,
- Son beş yıl içinde nüks etme riski bulunan solid organ veya hematolojik malignite öyküsü.

2.18.1.2. Rölatif Kontrendikasyonlar

- Ciddi periferik arter hastalığı,
- Şiddetli serebrovasküler hastalık,
- Ağır osteoporoz,
- Morbid obezite (Beden Kitle İndeksi >35 kg/m²) veya kaşeksi,
- Akut pulmoner emboli,
- Aktif enfeksiyon (LVAD ile ilişkili enfeksiyonlar hariç),
- İleri yaşı (>70 yaşı),
- Psikososyal bozukluklar,
- Son altı ay içinde aktif veya yakın zamanda madde bağımlılığı (alkol, kokain, opioidler, tütün ürünleri vb.),
- U  organ hasarı gelişmiş diyetes mellitus,
- İmmünsupresif ilaçlara erişim, sık tıbbi takip ve tedaviye uyum sağlayabilecek sosyal destek veya yeterli kaynak eksikliği.

Bu kriterler doğrultusunda, kalp nakli adaylarının multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

2.18.2. Cihazların Kalp Nakline Etkisi

Ventriküler destek cihazları (VDC), özellikle pulmoner basıncı yüksek hastalarda pulmoner arter basıncını azaltarak kalp nakli sonrasında sağ ventrikül disfonksiyonu riskini düşürmektedir. Hemodinamik açıdan dengesiz hastalarda öncelikle destek cihazı ile stabilizasyon sağlandıktan sonra gerçekleştirilen kalp transplantasyonlarının daha başarılı olduğu görülmektedir (161). Bununla birlikte, kanın yabancı yüzeylerle teması bazı immünolojik tepkilere yol açmaktadır. Itescu ve John, bu süreçte ortaya çıkan spesifik immün etkileri tanımlamıştır. Bu hastalarda uygulanan transplantasyon sonrasında akut reddin daha sık g r ld ğu bildirilmiştir. Plazmaferez, immünglobulin ve siklofosamid tedavilerinin bu immünolojik tepkileri baskılayarak reddetme riskini azaltabileceği ifade edilmektedir (162, 163).

2.19. LVAD ve Biyomoleküller

Son yıllarda sol ventrikül destek cihazları (LVAD), son evre kalp yetmezliği (KY) olan hastalar için temel bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. LVAD'ler, bir yandan artan kalp nakli donör eksikliğini dengeleyebilmekte, diğer yandan ise kalp nakline engel teşkil eden durumların varlığında alternatif bir çözüm sunmaktadır. Günümüzde kalp nakli altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, LVAD kullanımındaki ilerlemeler sayesinde hastaların sağkalım oranları giderek artmaktadır (164). Ancak, bu hastalarda orta ve uzun vadeli takip süreci; sağ ventrikül yetmezliği, kanamalar ve tromboembolik olaylar gibi prognostik açıdan önemli komplikasyonlar nedeniyle risk altındadır (165, 166). Bu komplikasyonların bir kısmı hastalığın doğal seyriyle ilişkiliyken (örneğin sağ ventrikül yetmezliği), bazıları ise dolaşım dinamiklerindeki değişiklikler ve tromboembolik olayları önlemek amacıyla kullanılan antikoagülan ilaçlardan kaynaklanmaktadır. Gelişmiş malzeme teknolojilerine rağmen, bu hastaların yüzey trombozu gelişimini önlemek için hâlâ etkili bir K vitamini antagonisti ve tekli antiplatelet tedavisi alması gerekmektedir.

LVAD hastalarında görülen majör komplikasyonların altında yatan patofizyolojik mekanizmalar hâlâ tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Son yıllarda, nörohormonal aktivasyon, miyokard hasarı, advers remodelasyon, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon gibi biyolojik süreçlerde rol oynayan biyobelirteçler giderek daha fazla ilgi görmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında bu biyobelirteçler üzerine çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen, LVAD hastalarındaki rollerine dair bilgilerimiz hâlâ sınırlıdır. LVAD'ler, sol ventrikülden kanı çekerek çıkan aortaya (nadiren inen aortaya) pompalamak suretiyle aort kapağını baypas eder ve böylece yetmezlik gösteren sol ventrikülün basıncını ve iş yükünü azaltır. Yeni nesil cihazlar ise geleneksel dolaşımı kökten değiştirerek pulsatif yerine sürekli akım sağlar ve bu durum hücresel ve moleküler düzeyde bir dizi adaptasyona yol açar. Bu nedenle, ileri evre kalp yetmezliği hastalarında yaygın olarak kullanılan biyobelirteçlerin LVAD hastaları için uygun olup olmadığı tartışmalıdır ve bu durum klinik uygulamada yanlış yorumlamalara yol açabilir.

2.19.1. B-Tipi Natriüretik Peptid (BNP)

2.19.1.1. Tanımı ve Fizyolojik Etkileri

BNP, 32 amino asitten oluşan bir nörohormondur. Temel olarak ventriküllerde, özellikle de sol ventrikülde sentezlenir, depolanır ve dolaşıma salınır. Daha düşük düzeylerde olmakla birlikte, ilk kez tanımlandığı beyin dokusunda (bu nedenle başlangıçta “beyin-NP” olarak adlandırılmıştır) ve atriyumlarda da üretimi söz konusudur. BNP sentezi sürecinde öncelikle 132 amino asit içeren prepro-BNP üretilir. Ardından bu molekül, 108 amino asitlik proBNP’ye dönüşür. ProBNP, proteolitik süreçler aracılığıyla biyolojik olarak aktif BNP ve 76 amino asitten oluşan inaktif N-terminal proBNP (NT-proBNP) olarak ikiye ayrılır.

BNP ve NT-proBNP, ventriküler gerilimdeki artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarılması sonucu, miyositlerden ve kısmen perimiyokardiyal fibroblastlardan salgılanarak koroner sinüsler aracılığıyla dolaşıma katılır. BNP’nin yarı ömrü yaklaşık 20 dakika olup, natriüretik peptid reseptörleri (NPR) aracılığıyla endositoz, dolaşımda nötral endopeptidaz ile yıkım ve böbrekler yoluyla pasif atılım gibi mekanizmalarla metabolize edilir. Buna karşın, NT-proBNP’nin yarı ömrü daha uzundur (yaklaşık 90 dakika) ve esas olarak pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi aracılığıyla yavaşça parçalanır. Her iki molekül de idrarda tespit edilebilir, ancak NT-proBNP seviyeleri idrarda BNP’ye kıyasla daha yüksektir.

BNP, etkisini damar düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp dokusu, adrenal bezler ve böbreklerde bulunan NPR’lere bağlanarak gösterir. Bu peptid, sodyum atılımını artırır (natriürez), glomerüler filtrasyon hızını yükseltir ve periferik arterlerde genişlemeye yol açarak kardiyak dolum basınçlarını düşürür. Aynı zamanda, merkezi sinir sistemi aracılığıyla anjiyotensin II, aldosteron ve arginin-vazopresinin etkilerini antagonize eder (167).

BNP ve NT-proBNP seviyeleri, yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı gibi fizyolojik faktörlerden etkilenir. Yaş ilerledikçe her iki peptidin de plazma düzeyleri artar. Kadınlarda BNP seviyeleri erkeklere kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Obez bireylerde ise BNP üretimi azalırken, metabolizması hızlandığı için normal kilolu kişilere göre %30-50 daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir. BNP için normal kabul edilen değer <100 pg/ml, NT-proBNP için ise <125 pg/ml’dir (75 yaş

üzerindeki bireylerde bu sınır <450 pg/ml olarak belirlenmiştir). NT-proBNP, sodyum alımı ve glomerüler filtrasyon hızından BNP'ye kıyasla daha az etkilendiğinden, günümüzde kalp yetmezliği tanısında daha sık tercih edilmektedir (167).

2.19.1.2. BNP'nin Kalp Yetmezliğindeki Rolü

Son yıllarda yapılan araştırmalar, BNP'nin kronik kalp yetmezliği (KKY) tanısı ve risk sınıflamasındaki önemine odaklanmaktadır. Çalışmalar, BNP seviyelerinin sol ventrikül disfonksiyonunda arttığını ve bu biyobelirtecın yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koymuştur (168). Ayrıca BNP, diyastolik disfonksiyonun tespitinde de güvenilir bir gösterge olarak kabul edilmektedir (169).

Bununla birlikte, BNP yalnızca kardiyak nedenlerle değil, birçok kardiyak ve kardiyak olmayan faktöre bağlı olarak da yükselmektedir. BNP seviyelerindeki artışın en yaygın nedenleri arasında kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, konjenital kalp hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner hipertansiyon, pulmoner emboli, tüberküloz, akciğer kanseri, kronik böbrek yetmezliği, hormon replasman tedavisi, kadın cinsiyet ve yaşlanma yer almaktadır (170, 171).

BNP ve NT-proBNP, kalp yetmezliğinin tanısı, hastalığın seyri ve tedavi sürecinin yönlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. 2002 yılında gerçekleştirilen The Breathing Not Properly Multinational Study, BNP'nin kalp yetmezliği tanısında bir biyobelirteç olarak kullanımını öneren ilk büyük ölçekli çalışmadır. Bu çalışmada, BNP seviyesinin 100 pg/ml'nin üzerinde olmasının kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 2005 yılında yapılan The Pro-BNP Investigation of Acute Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) çalışması ise NT-proBNP'nin kalp yetmezliği tanısında anlamlı bir belirteç olduğunu ortaya koymuş ve 300 pg/ml'nin üzerindeki değerleri tanısal sınır olarak kabul etmiştir.

Buna ek olarak, 2004 yılında gerçekleştirilen Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatients Trial (REDHOT) çalışmasında, BNP seviyesi 200 pg/ml ve NT-proBNP seviyesi 986 pg/ml üzerinde olan hastaların kalp yetmezliğine bağlı acil başvurularının anlamlı şekilde daha sık olduğu belirlenmiştir (172).

2007 yılında yürütülen The Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure (STARS-BNP) ve 2009 yılındaki NT-proBNP rehberli çalışmalarında, BNP veya NT-proBNP seviyelerine göre tedavinin yönlendirildiği hasta gruplarında, mortalite oranlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (172).

2.19.1.3. Natriüretik Peptid Sistemi

Son yıllarda yapılan çalışmalar, natriüretik peptid (NP) sisteminin LVAD hastalarındaki rolünü giderek daha fazla incelemekte ve bu popülasyonda anjiyotensin reseptör-neprilizin inhibitörlerinin (ARNI) kullanımını değerlendirmektedir. Bu moleküller hem sistemik düzeyde hem de lokal miyokardiyal ortamda araştırılmıştır. LVAD implantasyonunun, dolaşımdaki N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) (173), B tipi natriüretik peptid (BNP) (174, 175) ve atriyal natriüretik peptid (ANP) (174) seviyelerini azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Tek merkezli, retrospektif bir çalışmada (n=63), LVAD implantasyonunu takiben NT-proBNP seviyelerinin en güçlü bağımsız belirleyicisinin pulmoner kapiller kama basıncı olduğu tespit edilmiştir (176). Ek olarak, hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, santral venöz basınç artışına karşı ANP sekresyonunun korunduğunu ortaya koymuştur (177). Ancak, santral venöz basınçtaki artışın renal interstisyel basıncı yükselterek renin salınımında artışa yol açtığı gözlemlenmiştir.

LVAD hastalarında hemodinamik fonksiyonların düzelmesiyle ARNI kullanımının yaygınlaşması, NT-proBNP plazma seviyelerini düşürmüş, ancak serum potasyum, kreatinin ve kan üre azotu seviyeleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (178). Son yıllarda dikkat çeken bir diğer biyobelirteç olan N-terminal pro-C tipi natriüretik peptid (NT-proCNP), esas olarak endotelial hücreler tarafından üretilir ve LVAD implantasyonu yapılan, ancak sağkalımı düşük olan hastalarda seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, NT-proCNP düzeyleri inflamatuvar yanıtın şiddetiyle pozitif korelasyon göstermektedir (179). Bu bağlamda, endotelial proinflamatuvar aktivasyon, çoklu organ disfonksiyonu ile kötü klinik sonuçlara katkıda bulunabilir.

Bununla birlikte, natriüretik peptidlerin LVAD implantasyon öncesi dönemde hasta seçiminde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Preoperatif BNP seviyeleri, implantasyondan sonraki 48 saat içinde sağ ventrikül yetmezliği gelişme riskini öngörmekte ve postoperatif ventriküler aritmiler ile ilişkili bulunmaktadır (180). NT-proBNP seviyeleri ise daha erken dönemde (<48 saat) sağ ventrikül yetmezliğini öngörebilmektedir. Ayrıca, her iki belirteç de büyük komplikasyonların gelişimini ve implantasyonu takiben 1,5 yıla kadar hastaneye yeniden yatış ihtimalini öngörme potansiyeline sahiptir. Ancak, günümüze kadar yapılan çalışmalar hiçbir NP'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi veya sol ventrikül iyileşmesini kesin olarak öngörebildiğini göstermemiştir (181).

NP'lerin ayrıca parakrin ve otokrin işlevleri de bulunmaktadır. Fizyolojik koşullar altında, NP/guanylat siklaz (GC)-A/siklik guanozin monofosfat aksı, miyokardiyal fibrozisi ve hipertrofiyi önlemektedir (182). BNP geninin eksikliğinin olduğu fare modellerinde, kan basıncında belirgin bir yükselme olmaksızın kardiyak fibrozis geliştiği bildirilmiştir (183). LVAD hastalarında ise kronik boşaltım süreci, genotip ekspresyonunun düzelmesine katkıda bulunarak ANP/BNP oranının, GC-A/natriüretik peptid reseptör-C oranının normalleşmesini ve ANP'ye yanıt olarak GC-A aktivitesinin geri kazanılmasını sağlayabilir (184).

2.19.2. Nörohormonal Aktivasyon

2.19.2.1. Sempatik Sinir Sistemi

İlk nesil sol ventrikül destek cihazları (LVAD), fizyolojik dolaşımı taklit eden pulsatif akış özelliğine sahipti. Bu akış modeli, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivitesini azaltarak, RAAS kaynaklı sempatik sinir sistemi (SNS) uyarımını da baskılıyordu (185). Ancak, daha fizyolojik bir dolaşım sağlamasına rağmen, bu cihazların dayanıklılığı daha düşüktü, enfeksiyon riskini artıran daha büyük harici kablolar gerektiriyordu ve cerrahi müdahale sırasında daha geniş diseksiyon alanı oluşturulması gerekiyordu. Ayrıca, çalışma sırasında daha fazla gürültüye neden olmaktaydılar (186).

Sürekli akış sağlayan LVAD'lerin klinik kullanıma girmesiyle, bu hasta grubunun yönetiminde önemli bir devrim yaşanmıştır. Ancak, bu yeni nesil cihazlar, dolaşım dinamiklerinde köklü değişikliklere yol açmıştır. Sürekli akış,

baroreseptör uyarımını azalttığı için sempatik aktivitenin artmasına neden olmaktadır (187). Bu durum, hastanın kalan miyokard fonksiyonuna bağlı olarak daha da belirgin hale gelebilir. Eğer hasta tamamen LVAD'ye bağımlı hale gelirse, aort kapağı kapanık kalır ve bu da aort duvarındaki hareketliliği azaltarak baroreseptör uyarımını daha da baskılar (188).

LVAD kullanımına bağlı olarak sempatik aşırı uyarılma, erken dönemde kalpte anjiyotensin I ve anjiyotensin II seviyelerinin artmasına neden olur ve bu da sempatik aktivasyonu sürdüren bir kısır döngüye yol açar (185). Uzun dönemde ise bu kronik uyarılma, jukstaglomerüler ve aferent arteriyel düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olarak gerilme duyarlılığını azaltır ve RAAS aktivitesini artırır. Bu durum, hemodinamik fonksiyonların kısmen düzelmesine rağmen devam eder (189).

Bununla birlikte, sempatik sinir sistemi blokajının LVAD ile birlikte uygulanması, kalpte sempatik yeniden inervasyonu teşvik edebilir. İdiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarında yapılan meta-iyodo-benzil-guanin sintigrafisi ile bu durum gösterilmiştir (190). Kardiyak yeniden inervasyonun, LVAD implantasyonu sonrası fonksiyonel iyileşmenin bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (191). Ancak, bu gözlemlerin mortalite veya kardiyovasküler olay insidansı üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Ayrıca, LVAD'nin yaşam kalitesi üzerindeki gerçek etkileri hakkında da yeterli bilgi bulunmamaktadır. Kardiyopulmoner egzersiz testleri ile yapılan bir çalışmada, dolaşımdaki norepinefrin seviyeleri ile anaerobik eşik ve oksijen nabızı arasında ters bir ilişki olduğu belirlenmiş, ancak bu seviyelerin tepe oksijen tüketimi ile korelasyon göstermediği bulunmuştur (192). Buna ek olarak, egzersiz sırasında LVAD hastalarında kan basıncı artışı belirgin şekilde baskılanmıştır, ancak intrinsek ventriküler aktiviteye bağlı olarak pulsatif bileşen bir miktar artmaktadır (193). Mevcut cihazların periferik taleplere göre akışı ayarlayamaması nedeniyle LVAD bağımlı kan akışı, egzersiz sırasında yalnızca hafif bir artış göstermektedir (194).

Bazı biyobelirteçler, LVAD implantasyonu öncesinde hastanın klinik sonucunu tahmin etmede özellikle yaşam kalitesi açısından belirleyici olabilir. LVAD'den en fazla fayda gören hastalarda, β -adrenerjik reseptör kinaz

seviyelerinin düşük olduğu ve bu durumun β -reseptörlerin içselleştirilmesini ve duyarsızlaşmasını önlediği belirlenmiştir. Aynı zamanda, norepinefrinin bir metaboliti olan dihidroksifenilglolikol seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu molekülün yüksek seviyeleri, katekolaminlerin etkili bir şekilde yıkımına işaret eder ve sonuç olarak daha düşük sempatik aktivasyon maruziyetini gösterir. Norepinefrin seviyelerinin ise yanıt veren ve yanıt vermeyen hastalar arasında benzer olduğu bulunmuştur (195).

2.19.2.2. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Sistemik Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS), vazokonstriksiyonu sürdürerek, sodyum ve su tutulumu sağlayarak, arteriyel kan basıncını artırarak ve miyokardiyal kontraktiliteyi yükselterek, fizyolojik ve patolojik koşullarda, özellikle kalp yetmezliği (HF) gibi durumlarda, etkili dolaşımdaki kan hacmini artırır (196, 197). Patolojik olarak aktive olan RAAS, semptomatik kalp yetmezliği ile azalmış ejeksiyon fraksiyonunu (HFrEF) teşvik eder (198, 199).

Sistemik RAAS aktivasyon süreci, prorenin üretimi ve bunun renine dönüşümü/aktivasyonu ile başlar. Renin, yüz yılı aşkın bir süre önce keşfedilmiş bir enzim olup, HFrEF ilerledikçe plazmadaki aktivitesi artar ve en yüksek seviyeye semptomatik HFrEF hastalarında ve hayvan modellerinde ulaşır (200). Prorenin/renin çiftinin doğrudan ve dolaylı olarak HFrEF'in ilerleyişini düzenlediği düşünülmektedir.

Renin, dolaşımda ya da dokularda bulunan glikoprotein anjiyotensinojeni parçalayan, tek spesifikliğe sahip bir aspartik proteazdır (201). Bu süreç, RAAS aktivasyonunun temel ve hız kısıtlayıcı basamağını oluşturur. Plazmadaki anjiyotensinojen konsantrasyonu yaklaşık 500–600 pmol iken, Ang I seviyesi yaklaşık 50–100 fmol düzeyinde olup, Ang II seviyesi ise Ang I'in yaklaşık yarısı kadardır (202). Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta, dolaşımdaki anjiyotensinojen seviyelerinin reninin Michaelis-Menten sabiti aralığında bulunmasıdır. Bu nedenle, renin veya anjiyotensinojen seviyelerindeki küçük değişiklikler, aşağı yönlü biyolojik süreçleri önemli ölçüde etkileyebilir (203).

Ang I, fizyolojik olarak aktif peptitler olan anjiyotensin II (Ang II) ve anjiyotensin (1-7) [Ang (1-7)] için bir öncü moleküldür. Bu peptitler, farklı enzimler tarafından üretilir; Ang II, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla oluşturulurken, Ang (1-7) ise ACE2 ve neprelizinin (NEP) etkisiyle üretilir. Bu iki biyolojik molekül, birbirine zıt etkiler gösteren farklı hücre yüzeyi reseptörleri üzerinden etki eder.

Ang II, AT1 reseptörüne bağlanarak vazokonstriksiyon, aldosteron sekresyonu, sodyum ve su tutulumu gibi etkiler oluşturarak hipertrofiye, profibrotik, pro-trombotik ve pro-enflamatuvar süreçlere yol açar (204, 205) Buna karşılık, Ang (1-7), Mas reseptörü üzerinden etki ederek vazodilatasyon, natriürez, anti-trombotik, anti-enflamatuvar ve anti-fibrotik etkiler gösterir ve Ang II'nin olumsuz etkilerini dengeler (206, 207).

Buna ek olarak, Ang II'nin AT2 reseptörü üzerinden dokuya bağlı olarak farklı etkiler gösterebileceği de düşünülmektedir. AT2 reseptörünün aktivasyonu vazorelaksasyon, anti-hipertrofik ve anti-fibrotik etkilerle ilişkilendirilmiştir. Ancak, HFrEF patofizyolojisinde AT2 reseptörünün rolü, özellikle AT1 reseptör blokajı (ARB'ler) sırasında artan plazma renin konsantrasyonu ve aktivitesi bağlamında değerlendirilmiştir (208, 209). Bu konu üzerine yapılan geniş çaplı deneysel ve klinik araştırmalara rağmen, kalp yetmezliğinde AT2 reseptör sinyalizasyonunun kesin etkileri hâlâ tartışmalıdır (210, 211).

HFrEF ilerledikçe, Ang II ve Ang (1-7) arasındaki denge hem dolaşım sisteminde hem de dokular düzeyinde bozulabilir. Ancak, patolojik renin aktivitesinin farmakolojik müdahale ile değiştirilmesinin bu dengeyi yeniden sağlayıp sağlayamayacağı henüz netlik kazanmamıştır.

İlk nesil pulsatif akış sağlayan LVAD'ler, RAAS aktivitesini azaltırken, yeni nesil sürekli akış sağlayan LVAD'ler, uzun vadede bu sistemi kronik olarak uyarmaktadır. LVAD implantasyonu sonrasında, kan basıncı normale döner ve dolaşımdaki RAAS aktivitesi azalır. Bunun sonucunda, kardiyak renin ve aldosteron seviyeleri düşer ve anjiyotensinojen hızlı bir şekilde tükenmez. Bu da, miyokard dokusunda anjiyotensin I ve II seviyelerinin artmasına neden olur ve SNS aktivitesini tetikler.

Öte yandan, sürekli akış modeli, vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye yol açarak mekanoreseptörlerin gerilme duyarlılığını azaltır ve RAAS aktivasyonunu artırır. Ayrıca, mekanik deşarj sağlanmasına rağmen, miyokardiyal kollajen içeriği ve çapraz bağlanması artmaya devam etmektedir.

Bu olumsuz etkilerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) kullanımı ile hafifletildiği düşünülmektedir. Bu ilaç sınıfı, kollajen liflerinin çapraz bağlanmasını da önleyerek olumsuz miyokardiyal yeniden şekillenmeyi azaltabilir (185, 212). Yapılan çalışmalar, ACEi'nin beta blokerler ile birlikte veya tek başına kullanılmasının, LVAD hastalarında sağkalımı artırdığını göstermiştir (213). Ancak, yalnızca mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin (MRA) kullanımı sağkalım üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamamıştır. Bununla birlikte, beta bloker, ACEi ve MRA içeren üçlü tedavi rejimini kullanan hastaların en iyi sağkalım oranına sahip olduğu gözlemlenmiştir (214).

2.19.2.3. Kalp Yetmezliğinde Aldosteronun Rolü ve Klinik Etkileri

Aldosteron, kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (215, 216). Bu hormon, sodyum tutulumu ve potasyum kaybını teşvik eder, sempatik sinir sistemini aktive eder, miyokardiyal ve vasküler fibröz gelişimine katkıda bulunur ve baroreseptör fonksiyon bozukluğuna neden olur (215, 217). Geleneksel olarak, aldosteronun yalnızca adrenal kortekste üretildiği ve anjiyotensin II aracılığıyla renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin bir bileşeni olduğu düşünülmekteydi (215).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, aldosteronun adrenal bez dışında, kalp ve kan damarları gibi dokularda da sentezlendiğini göstermiştir (218, 219). Ancak, insan kalbinde, özellikle de yetmezlik durumundaki kalpte aldosteron üretiminin gerçekleşip gerçekleşmediği kesin olarak bilinmemektedir.

Koroner sinüs, tüm kalbin venöz drenajını sağlarken, anterior interventriküler ven (AIV) ise sol ventrikülün ön bölgesinden kanı boşaltır (220). Bu nedenle, AIV ile aort kökü arasındaki hormon düzeyi farkı, sol ventrikülden salgılanan hormon miktarını, koroner sinüs ile aort kökü arasındaki fark ise tüm kalpteki hormon seviyesini yansıtır. Daha önce yapılan çalışmalar, bu yöntemle A ve B tipi natriüretik peptidlerin (ANP ve BNP) kalp yetmezliği olan hastaların sol

ventriküllerinde artmış üretimini ortaya koymuştur (221, 222). Ayrıca, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aktivitesinin sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir (222).

2.19.2.4. Klinik Önemi

Başlangıçta, aldosteronun kalp yetmezliği üzerindeki etkisinin yalnızca sodyum tutulumu ve potasyum kaybına bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak, Weber ve Young tarafından yapılan çalışmalar, aldosteronun yalnızca hemodinamik etkilerle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda doğrudan miyokardiyal ve vasküler fibröz gelişimine yol açtığını göstermiştir. Ayrıca, aldosteronun damar yapısında hasara neden olduğu, baroreseptör fonksiyonlarını bozduğu ve miyokardın norepinefrini almasını engellediği de rapor edilmiştir (223, 224, 225).

Pitt ve çalışma arkadaşları tarafından yapılan RALES çalışmasında, düşük doz spironolakton ile aldosteron blokajının, ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda morbidite ve mortalite riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada elde edilen bu olumlu etkinin, yalnızca sodyum tutulumu ve potasyum kaybının önlenmesine bağlı olmadığı belirtilmiştir (226).

2.19.3. Prokalsitoninin

Kalp yetmezliğinin tanısı ve dekompanseasyonun değerlendirilmesinde biyobelirteçlerin temel amacı, klinisyenlere müdahale gerektirmeyen, kolay uygulanabilir ve maliyet etkin testlerle hastalığın yönetiminde yardımcı olmaktır. Prokalsitonin, kalsitoninin öncül formu olan ve 116 amino asitten oluşan bir polipeptittir (227). Bu biyobelirteç, enfeksiyonlara yanıt olarak birçok doku ve organ tarafından sentezlenmektedir (228). Enflamatuvar süreçlerdeki rolü iyi tanımlanmış olmasına rağmen, prokalsitoninin üretim mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (229). Sitokinler ve lipopolisakkaritlerin, karaciğer ve periferik mononükleer hücrelerde prokalsitonin üretimini düzenlediği öne sürülmektedir (230, 231).

Prokalsitonin, enfeksiyonların yanı sıra, kalp ve/veya akciğer nakli sonrası akut greft reddi ile bakteriyel ve fungal enfeksiyonların ayırt edilmesinde de kullanılabilmektedir (232). Kalp yetmezliği, miyokard içerisindeki enflamatuvar

reaksiyonlarla ilişkili olduğundan, klasik bir inflamasyon belirtici olarak prokalsitonin, kalp yetmezliği ile bağlantılı olabilir (233). Bu nedenle, serum prokalsitonin seviyeleri, kalp yetmezliğinin tanısında ve tedavi planlamasında önemli bir yardımcı unsur olarak değerlendirilebilir (234, 235).

Çok merkezli bir çalışmada, Wang ve arkadaşları, 4.698 vaka üzerinde yaptıkları incelemelerde, kalp yetmezliği olan hastaların prokalsitonin seviyelerinin (0.13 ng/mL) sağlıklı bireylere kıyasla (0.04 ng/mL) anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, bakteriyel enfeksiyon ile komplike olmuş konjestif kalp yetmezliği vakalarında, prokalsitonin düzeylerinin (0.45 ng/mL) yalnızca enfeksiyonu olan hastalara kıyasla (0.28 ng/mL) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgular doğrultusunda, prokalsitoninin hem izole bakteriyel enfeksiyonların hem de enfeksiyonla komplike kalp yetmezliğinin tanısında belirli bir tanısal değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır. ROC eğrisi analizlerinde, prokalsitoninin tanısal doğruluk oranının %80'in üzerinde olduğu ve kalp yetmezliği şiddeti arttıkça enfeksiyon tanısındaki pozitif prediktif değerinin azaldığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada, hastanede yatan kalp yetmezliği hastalarının ortalama prokalsitonin düzeyinin 1.61 ± 1.30 ng/mL olduğu, ayakta tedavi gören hastalarda ise bu değer 0.43 ± 0.43 ng/mL olduğu belirtilmiştir. Her iki hasta grubundaki prokalsitonin seviyeleri, kalp yetmezliği olmayan sağlıklı kontrol grubuna kıyasla (0.05 ± 0.02 ng/mL) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Prokalsitoninin kalp yetmezliği tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü beklenenden daha yüksek görünse de, natriüretik peptidler gibi altın standart biyobelirteçlerin duyarlılığının %99'a kadar ulaşabildiği bilinmektedir (236). Son dönem çalışmalar, prokalsitoninin stabil bir biyobelirteç olduğunu ve birincil veya ikincil sağlık hizmetlerinde, örnek hazırlama veya test sürecindeki gecikmelere rağmen güvenle kullanılabileceğini göstermektedir. Ayrıca, prokalsitonin ölçümünü etkileyen hastalık ve ilaç sayısının sınırlı olması, bu biyobelirtecin diğer belirteçlere kıyasla avantaj sağlamasına neden olmaktadır (237).

Ancak prokalsitoninin klinik kullanımı bazı kısıtlılıklara sahiptir. En önemli dezavantajı, bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra pankreatit, iskemiye bağlı bağırsak hastalıkları, pulmoner ödem ve son dönem böbrek yetmezliği gibi komorbiditelerde de yüksek düzeylerde seyredebilmesidir (238, 239).

2.19.4. von Willebrand Faktörü (vWF)

von Willebrand faktörü (vWF), 12. kromozomun kısa kolunda kodlanan multimerik bir proteindir. VWF geni, temel yapı taşı olan 250 kDa'lık bir proteini sentezler (240). Olgun vWF molekülü, 50 ila 100 monomerin birleşmesiyle oluşur ve nihai olarak 20 MDa büyüklüğüne ulaşabilir. Her bir vWF alt birimi, pıhtılaşma faktörü VIII, trombosit glikoprotein Ib (GPIb), GPIIb/IIIa, heparin ve kollajen için bağlanma bölgelerine sahiptir. Bu bağlanma bölgelerinin bazıları, kayma stresine bağlı konformasyonel değişikliklere duyarlıdır (241, 242).

Endotel hücreleri, vWF'nin neredeyse tamamını sentezler. Megakaryositlerde vWF varlığı gösterilmiş olsa da, çapraz nakil modelleri, megakaryositlerden salınan vWF'nin fizyolojik açıdan belirgin bir rolü olmadığını düşündürmektedir (243). Bu bağlamda, in vitro ve in vivo çalışmalar, trombosit granüllerindeki vWF'nin plazma vWF ile herhangi bir değişim göstermediğini ortaya koymuştur (244).

2.19.5. Plazma ve Subendotelyal vWF

Endotel hücreleri, çeşitli uyarılar sonucunda vWF üretilip salgılayabilir. Hipoksi, enflamatuvar sitokinler, trombin, lökosit elastaz, histamin, endotoksin, fiziksel egzersiz, adrenalin ve özellikle vazopressin gibi faktörler hem in vitro hem de in vivo ortamda vWF salınımını tetikleyebilir. Öyle ki, von Willebrand hastalığı olan bireylerde, vWF seviyelerini artırmak için vazopressinin sentetik analogu olan desmopressin yaygın olarak kullanılmaktadır (245).

VWF, hem sürekli (konstitütif) hem de düzenlenmiş (regüle) salgılama yolları aracılığıyla subendotelyuma depolanır. Normal subendotelyum, anatomik bölgeye bağlı olarak değişen miktarlarda vWF içerebilir. Deneysel çalışmalar, damar duvarında doğal olarak bulunan vWF'nin trombosit adezyonuna aracılık edebileceğini ancak tek başına optimal bir primer hemostaz için yeterli olmadığını göstermektedir (246, 247). Özellikle arteriyoller ve arteriyel kapiller gibi hemostaza aktif olarak katılan en küçük damarların subendotelyumunda vWF bulunmayabilir (248). Bu nedenle, vasküler hasara karşı gelişen ilk trombosit yanıtında plazma vWF'nin de kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir.

2.19.6. Endotelial Disfonksiyon ve Neoanjiyogenez

Son nesil sürekli akışlı sol ventrikül destek cihazları (LVAD), endoteliumu artan kayma stresine maruz bırakarak anjiyogenetik faktörler arasındaki dengeyi bozar. Bu durum anormal damar oluşumuna, mukozal hiper-vaskülarizasyona ve anjiyodisplaziye yol açar (249, 250). Bu nedenle, nabız dalgasının kaybı, bu hasta grubunda en önemli uzun vadeli komplikasyonlardan biri olan gastrointestinal kanamalardan sorumlu tutulmaktadır. Bu durumu destekleyen çeşitli in vitro çalışmalar, sürekli akışlı LVAD kullanan hastaların plazmasında anormal düzeylerde anjiyojenik peptitler bulunduğunu göstermiştir (249, 251). Bu durum, anjiyogenez mekanizmalarındaki düzensizlikleri yansıtmaktadır.

Alta yatan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, anormal kayma stresinin von Willebrand faktörünün (vWF) hızlandırılmış degradasyonuna neden olduğu kanıtlanmıştır (252). vWF, endotel hücreleri ve megakaryositler tarafından sentezlenen bir glikoprotein olup, hemorajilerde serbestlenerek damar içindeki trombosit tıkaçının oluşumuna katkıda bulunur. Yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerleri, daha güçlü bir hemostatik potansiyele sahiptir ve ADAMTS-13 enzimi tarafından daha küçük multimerlere parçalanır. Çeşitli çalışmalar, sürekli akışın neden olduğu kayma stresinin, yüksek moleküler ağırlıklı vWF multimerlerini daha kolay parçalanabilir hale getirdiğini ve dolaşımdaki küçük multimer seviyelerinin arttığını ortaya koymuştur (253). Bu durum, LVAD hastalarında sıklıkla görülen edinsel vWF sendromuna yol açmaktadır.

Dolaşımdaki vWF düzeylerinin artışının tam olarak hangi etkileri olduğu henüz kesinleşmemiş olsa da, edinsel vWF sendromu ile anjiyodisplazi ve kanama olayları arasındaki ilişki, sadece bu hasta grubunda değil, Heyde sendromu gibi diğer klinik durumlarda da doğrulanmıştır (254). vWF'nin hemostatik işlevi iyi tanımlanmış olsa da, son yıllarda anjiyogenez ve diğer vasküler süreçlerin düzenlenmesinde de rol oynadığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır (255, 256). Bu bağlamda, en çok incelenen yolların başında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptör-2 ve anjiyotensin-2 aracılı sinyal iletimi gelmektedir.

Anjiyotensin-1 ve anjiyotensin-2, anjiyogenez düzenlenmesinde önemli moleküller olarak bilinmektedir. Perivasküler hücreler tarafından sentezlenen

anjiyotensin-1, damar olgunlaşmasını ve normal vasküler gelişimi teşvik eder. Öte yandan, anjiyotensin-2 yalnızca endotel hücreleri tarafından üretilir ve vWF ile birlikte Weibel–Palade cisimciklerinde depolanır. Serbest bırakıldığında, anjiyotensin-1 ile Tie2 tirozin kinaz reseptörü için rekabet eder ve VEGF ile birlikte, kırılğan ve anormal şekilde kıvrımlı damarlarla karakterize edilen düzensiz bir anjiyogenezi destekler (257).

Tabit ve arkadaşları, LVAD hastalarında dolaşımdaki anjiyotensin-2 seviyelerinin arttığını ve endotel hücrelerinde anjiyotensin-2 ekspresyonunun yükseldiğini bildirmiştir (249). Bu artış kısmen, LVAD hastalarında genellikle yüksek bulunan trombin tarafından aktive edilen proteaz-aktif reseptör-1 (PAR-1) aracılığıyla açıklanabilir (258). Ayrıca, Tabit ve arkadaşları, dolaşımdaki anjiyotensin-2 seviyeleri ile cerrahi dışı kanamalar arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (249).

Bir yandan, nabız dalgasının kaybı özellikle gastrointestinal sistemde kanama eğilimini artırırken, diğer yandan hiperkoagülabileteye neden olarak tromboembolik olayların görülme sıklığını artırabilmektedir. Sürekli akış varlığında, organ perfüzyonu hem sistemik hem de lokal düzenleyici mekanizmalara bağlıdır. Bu bağlamda, endotel tarafından üretilen lokal mediyatörler kan akışının karakteristiklerine duyarlıdır. Nabızsız kan akışı, en önemli lokal vazodilatörlerden biri olan nitrik oksit salınımını azaltmaktadır (259). Sürekli akışlı LVAD kullanan hastalar, özellikle mikrovasküler seviyede belirgin bir endotel disfonksiyonu sergilemektedir. Bu durum, enflamatuvar yanıtı tetikleyerek tromboembolik riskin artmasına neden olmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implantasyonu yapılan, bir hasta grubunu kapsamaktadır. Çalışmaya yalnızca HeartMate HVAD sistemi implante edilmiş hastalar dahil edilmiş olup, örneklem büyüklüğü 22 hasta olarak belirlenmiştir.

Çalışma öncesinde tüm hastalara ve yasal temsilcilerine bilgilendirme yapılmış, yazılı onam formları alınmıştır. Etik uygunluk, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.01.2025 tarihli ve TBAEK-127 sayılı kararı ile sağlanmıştır (Ek-1).

Hastalara ait klinik ve biyokimyasal veriler, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Elektronik Hasta Bilgi Sistemi, epikriz raporları, laboratuvar sonuçları, ekokardiyografi raporları, koroner anjiyo raporları ve hasta anamnezleri aracılığıyla elde edilmiştir. Poliklinik kontrolü veya klinik yatışı sırasında hastalara fizik muayene yapılmış, ardından venöz kan örnekleri alınarak analizler gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada incelenen biyobelirteçler arasında; renin, aldosteron, prokalsitonin, N-terminal Pro-BNP (NT-proBNP) ve von Willebrand Faktör (VWF) yer almakta olup, bu parametrelerin preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 1. ay olmak üzere üç ayrı zaman noktasındaki düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Bu biyomolekül düzeylerindeki değişim ile hastalarda operasyon sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar ilişkilendirilmeye çalışılmıştır.

Kan örneklerinden ayrıca hemogram, crp, inr, albümin, alt, ast, bilirubin, kreatin, üre, potasyum ve sodyum değerleri incelenmiştir.

3.2. Dışlanma Kriterleri

- Çalışma sürecinde hastanın ex olması,
- Sosyal nedenlerden dolayı hastanın poliklinik kontrolüne gelememesi ve kan örneği alınamaması,
- Hastanın çalışmayı kabul etmemesi.

3.3. Veri Analizi

Veri IBM SPSS Statistics 25[©] Copyright SPSS Inc. 1989, 2017 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), medyan (IQR 25-75) ve minimum-maksimum değerleri ile sunulmuştur. Bağımsız iki grup analizlerinde, en az bir grupta örneklem sayısının 30'un altında kalması nedeniyle non-parametrik bir test olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Biyomarkerlerin farklı ölçüm zamanlarında aldığı değerlerdeki değişimin analizinde ise Friedman Testi yapılmıştır. Friedman Testinin sonuçlarına göre Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi gerçekleştirilmiştir. Postoperatif Morbidite durumlarına etkileyen faktörleri belirleyebilmek amacıyla Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya aldığımız hastaların yaşı en düşük 24, en büyüğü ise 69 yaşında olan katılımcıların ortalama yaşları $52,23 \pm 11,2$ olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların boy ortalaması $170,32 \pm 7,39$ cm., kilo ortalaması $77,59 \pm 15,13$ kg ve vücut kitle indeksi ortalaması $26,6 \pm 4$ kg/m²'dir. Katılımcıların büyük bir bölümü (%90,9'u) erkektir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Biyolojik özellikler

Değişkenler (n=22)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Yaş (Yıl)	52,23±11,2	52,5 (45-61)	24-69
Boy (cm)	170,32±7,39	170 (165-176)	155-184
Kilo (kg)	77,59±15,13	74,5 (68-90)	54-105
VMİ (kg/m ²)	26,6±4	25,82 (22,95-30,42)	20,76-33,25
	Sayı (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet			
Kadın	2	9,1	
Erkek	20	90,9	

22 hastanın 11'inde etiyoloji DKMP'dir. Hastaların diğer yarısında ise etiyoloji İKMP olmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Etiyoloji

Değişkenler (n=22)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Etiyoloji		
DKMP	11	50,0
İKMP	11	50,0

Hastaların %81,8'inde sigara kullanımı olduğu görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Sigara kullanımı

Değişkenler (n=22)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara Kullanımı		
Yok	4	18,2
Var	18	81,8

Hastaların %40,9’unda diyabetes mellitus, %36,4’ünde hipertansiyon ve %9,1’inde KOAH tanısı bulunmaktadır. %9,1’inde kardiyak cerrahi geçmişi olan hastaların %4,5’inde ise serebrovasküler olay geçmişi vardır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Eşlik eden hastalık

Değişkenler (n=22)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Diyabetes Mellitus		
Yok	13	59,1
Var	9	40,9
Hipertansiyon		
Yok	14	63,6
Var	8	36,4
KOAH		
Yok	20	90,9
Var	2	9,1
Geçirilmiş Kardiyak Cerrahi		
Yok	20	90,9
Var	2	9,1
Geçirilmiş Serebrovasküler Olay		
Yok	21	95,5
Var	1	4,5

Tablo 4.5’te görülen INTERMACS skoru dağılımlarına göre, hastaların %36,4’ünün INTERMACS skoru 3’tür. INTERMACS skoru 4 olan hastaların oranı %27,3 iken, hastaların %22,7’sinde INTERMACS skoru 2 ve %13,6’sında INTERMACS skoru 5 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.5. INTERMACS Skoru

Değişkenler (n=22)	Sayı (n)	Yüzde (%)
INTERMACS Skoru		
2	5	22,7
3	8	36,4
4	6	27,3
5	3	13,6

Tablo 4.6’da preoperatif ölçümlere ilişkin istatistiki bilgiler yer almaktadır.

Tablo 4.6. Preoperatif ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
EF	20,5±5,05	20 (18-23)	10-30
PAB	40,79±10,83	38,4 (31,4-48)	28-66,8
LVEED	67,59±9,66	68 (61-76)	50-83
LVESD	60,55±9,52	61 (55-69)	45-80
TAPSE	16,18±2,65	16 (15-17)	11-22
CVP	12,36±1,26	12 (12-13)	10-14
CRP	6,12±5,17	4,89 (1,7-7,97)	0,68-20,44
WBC	8,47±2,08	8,24 (6,99-9,51)	4,76-12,7
Trombosit	222,77±47,43	227,5 (183-249)	121-302
Hemoglobin	13,67±1,84	14,2 (12,4-15)	9,8-16,5
İNR	1,14±0,14	1,12 (1,02-1,23)	0,96-1,4
Albumin	39,83±5,82	41,7 (37,4-43,2)	20,8-46,6
AST	24,36±9,57	25 (15-31)	11-42
ALT	23,55±12,79	20 (12-34)	6-45
Bilirubin	0,47±0,5	0,28 (0,18-0,4)	0,09-1,86
Üre	28,32±19,11	21,5 (17-31)	11-87
Kreatinin	1,18±0,45	1,1 (0,88-1,34)	0,64-2,42
Potasyum	4,18±0,48	4,4 (3,74-4,47)	3,2-5,1
Sodyum	135,45±6,49	136,5 (130-139)	122-150
Hematokrit	41,56±5,16	43,25 (37,3-44,7)	29,3-50,7
Renin	9,86±6,91	7,33 (4,59-16,3)	0-21,78
Aldosteron	52,82±40,42	39,4 (24,8-59,6)	2,66-153
Prokalsitonin	0,08±0,07	0,07 (0,04-0,09)	0,01-0,27
Pro-Bnp	3123,91±4400,72	1551 (1144-3814)	87,35-20944
von Willebrand Faktör	201,6±54,49	185,4 (160,8-242,2)	112,9-307,8

Postoperatif 1. gün ölçümlerine ilişkin istatistiki bilgiler Tablo 4.7’de, postoperatif 1. ay ölçümlerine ilişkin bilgiler ise Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Postoperatif 1. gün ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Renin	10,53±6,08	10,41 (6,96-15,72)	0-22,25
Aldosteron	39,09±25,97	33 (19,6-56,9)	2,66-91,1
Prokalsitonin	4,47±9,78	1,86 (0,5-3,07)	0,05-41,52
Pro-Bnp	6809,07±7098,81	5801,5 (2853-7375)	672,6-35000
von Willebrand Faktör	272,88±101,69	242,95 (206-334,5)	144,9-526,6

Tablo 4.8. Postoperatif 1. ay ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	Ort±SS	Med (IQR)	Min-Max
Renin	6,84±5,91	5,52 (1,91-10,84)	0-18,9
Aldosteron	43,25±29,54	38,65 (23,7-54,2)	5,47-114
Prokalsitonin	4,47±11,68	0,07 (0,04-2,12)	0,02-45,6
Pro-Bnp	4941,78±7506,34	2460 (1166-5061)	395,6-35000
von Willebrand Faktör	203,42±98,85	167,1 (143,9-230,1)	99,05-526,6

Hastaların yarısında post operatif perikardiyal efüzyona rastlanmıştır. RVF görülen hastaların oranı %45,5'tir. %36,4'ünde iskemik SVO görülen hastalarda GIS kanama görülmesi sıklığı da %36,4 olarak ölçülmüştür. Postoperatif ECMO hastaların %4,5'inde, postoperatif IABP ise hastaların %27,3'ünde görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Postoperatif morbidite

Değişkenler (n=22)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Post Operatif Perikardiyal Efüzyon		
Yok	11	50,0
Var	11	50,0
İskemik SVO		
Yok	14	63,6
Var	8	36,4
GIS Kanama		
Yok	14	63,6
Var	8	36,4
RVF		
Yok	12	54,5
Var	10	45,5
Postoperatif ECMO		
Yok	21	95,5
Var	1	4,5
Postoperatif IABP		
Yok	16	72,7
Var	6	27,3

Hastaların yalnızca 1'i (%4,5'i) postoperatif dönemde hayatını kaybetmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Postoperatif ölüm

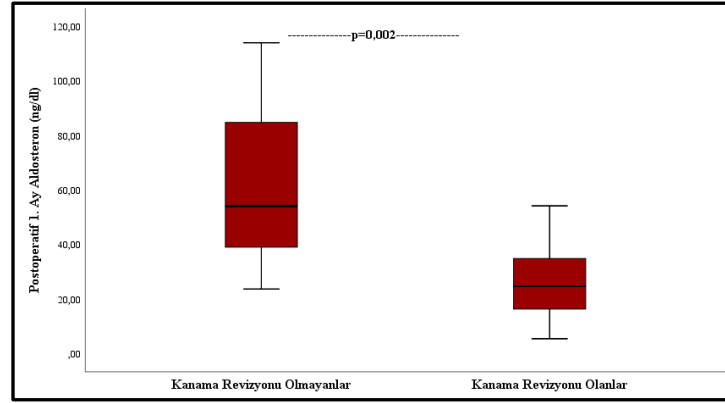
Değişkenler (n=22)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Postoperatif Ölüm		
Yok	21	95,5
Var	1	4,5

Post operatif perikardiyal efüzyon varlığına göre anlamlı farklılığın görüldüğü tek parametre postoperatif 1. ayda ölçülen aldosteron idi ($p=0,002$; Tablo 4.11). Post operatif perikardiyal efüzyon görülen hastalarda postoperatif 1. ay aldosteron düzeyi, post operatif perikardiyal efüzyon görülmeyen hastalara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Grafik 4.1).

Tablo 4.11. Post operatif perikardiyal efüzyon varlığına göre ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	Post Operatif Perikardiyal Efüzyon		p^u
	Yok (n=11)	Var (n=11)	
Preoperatif			
Renin	5,99 (3,65-16,3)	11,29 (5,65-18,53)	0,217
Aldosteron	41,7 (22,6-107)	32 (24,9-58,6)	0,949
Prokalsitonin	0,06 (0,04-0,08)	0,07 (0,02-0,23)	0,478
Pro-Bnp	3209 (774,3-5443)	1322 (1144-2211)	0,151
von Willebrand Faktör	220,9 (148,6-243,3)	183,5 (160,8-211,6)	0,606
Postoperatif 1. Gün			
Renin	9,94 (5,17-15,72)	11,78 (7,63-15,91)	0,438
Aldosteron	28,6 (11,4-56,9)	36,9 (19,6-72,3)	0,438
Prokalsitonin	0,68 (0,12-2,09)	2,15 (0,72-3,37)	0,088
Pro-Bnp	6077 (2853-6679)	5061 (1552-10077)	0,748
von Willebrand Faktör	246,5 (182,6-343,3)	239,4 (206-334,5)	0,748
Postoperatif 1. Ay			
Renin	7,65 (1,91-14,3)	4,03 (1,07-10,84)	0,438
Aldosteron	54,1 (38,9-93,5)	24,7 (13,1-38,4)	0,002
Prokalsitonin	0,09 (0,05-2,99)	0,05 (0,03-0,72)	0,438
Pro-Bnp	2771 (982-5443)	1852 (1390-5061)	>0,999
von Willebrand Faktör	180,9 (145,3-212,5)	148,9 (138,8-240,2)	0,562

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)



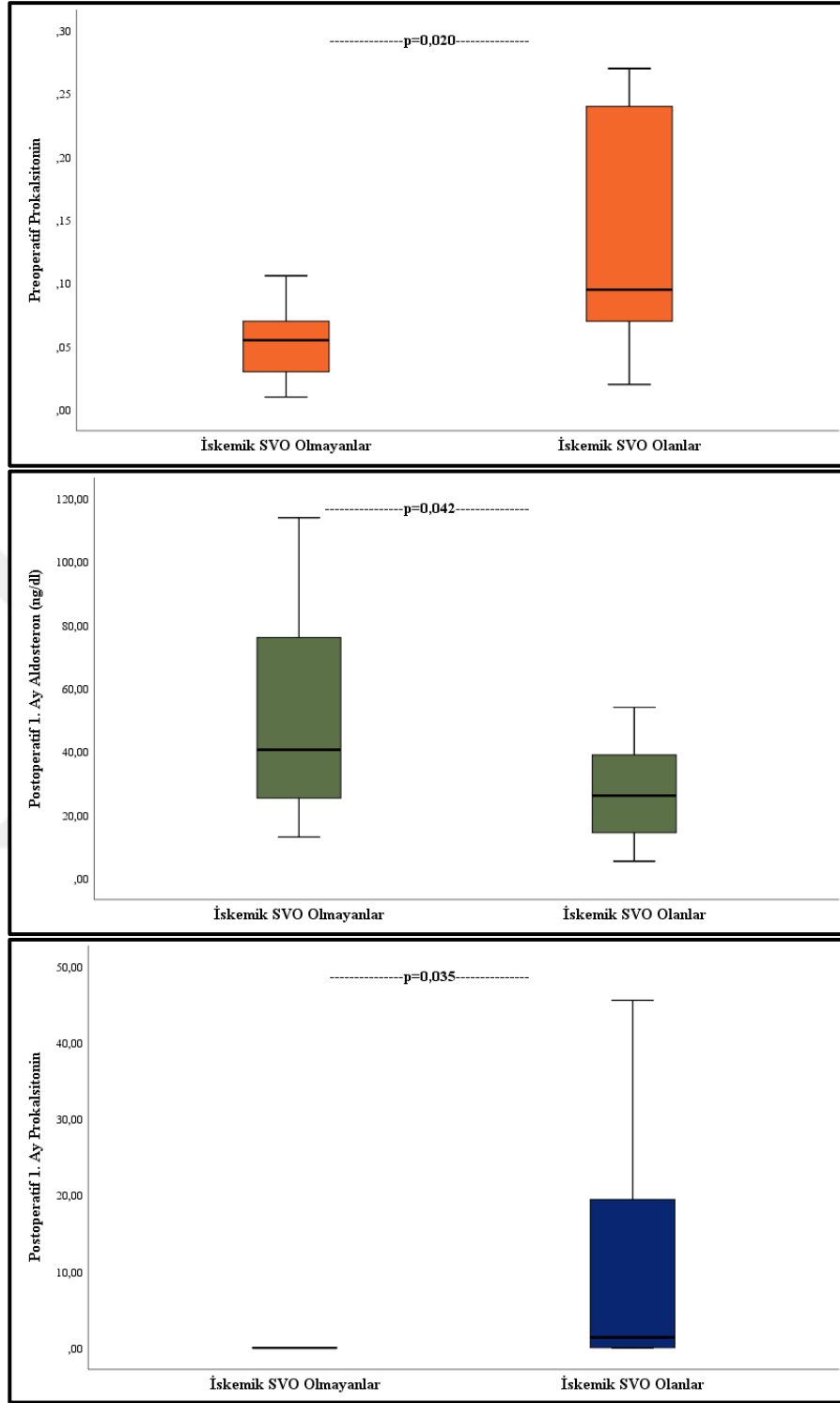
Grafik 4.1. Post operatif perikardiyal efüzyon varlığına göre postoperatif 1. ay aldosteron

Preoperatif prokalsitonin ($p=0,020$), postoperatif 1. ay aldosteron ($p=0,042$) ve postoperatif 1. ay prokalsitonin ($p=0,035$) parametreleri iskemik SVO varlığına göre istatistiki açıdan anlamlı farklılıkların görüldüğü parametreler olmuştur (Tablo 4.12). Preoperatif prokalsitonin ve postoperatif 1. ay prokalsitonin iskemik SVO görülen hastalarda; postoperatif 1. ay aldosteron ise iskemik SVO görülmeyen hastalarda anlamlı şekilde yüksek değerler almıştır (Grafik 4.2).

Tablo 4.12. İskemik SVO varlığına göre ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	İskemik SVO		p ^u
	Yok (n=14)	Var (n=8)	
Preoperatif			
Renin	8,92 (5,37-18)	6,38 (4,29-14,46)	0,764
Aldosteron	28,55 (23,8-50,9)	59,1 (45,05-96,45)	0,050
Prokalsitonin	0,06 (0,03-0,07)	0,1 (0,07-0,24)	0,020
Pro-Bnp	1427 (774,3-4574)	1972 (1346,5-3511,5)	0,570
von Willebrand Faktör	185,4 (161,5-220,9)	209,9 (154,7-277,8)	0,616
Postoperatif 1. Gün			
Renin	10,07 (5,17-13,15)	11,84 (7,62-15,82)	0,482
Aldosteron	34,35 (16,3-55,2)	32,55 (24,1-64,6)	0,764
Prokalsitonin	1,86 (0,5-2,15)	1,9 (0,46-14,64)	0,570
Pro-Bnp	5801,5 (3676-7375)	4767,5 (2202,5-9019,5)	0,973
von Willebrand Faktör	236,1 (199,7-268,6)	303,1 (211,6-420,75)	0,238
Postoperatif 1. Ay			
Renin	5,52 (1,91-8,35)	6,78 (1,54-13,1)	0,664
Aldosteron	40,7 (25,4-76,1)	26,2 (14,48-39,05)	0,042
Prokalsitonin	0,05 (0,03-0,07)	1,42 (0,08-19,49)	0,035
Pro-Bnp	1666,5 (794,6-4250)	4575 (2005-6285,5)	0,127
von Willebrand Faktör	155,65 (145,3-195,3)	237,8 (141,85-359)	0,267

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)



Grafik 4.2. İskemik SVO varlığına göre preoperatif prokalsitonin, postoperatif 1. ay aldosteron ve postoperatif 1. ay prokalsitonin

GİS kanama varlığında istatistiki açıdan anlamlı farklılık gösteren herhangi bir parametre olmamıştır ($p>0,05$; Tablo 4.13). GİS kanama görülen ve görülmeyen hastalarda preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 1. ay ölçümlerinin tamamı istatistiksel olarak benzer değerler almıştır.

Tablo 4.13. GİS kanama varlığına göre ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	GİS Kanama		p ^u
	Yok (n=14)	Var (n=8)	
Preoperatif			
Renin	11,14 (5,37-18)	6,71 (4,29-9,59)	0,525
Aldosteron	44 (23,8-59,6)	36,85 (27,5-80)	0,973
Prokalsitonin	0,07 (0,04-0,08)	0,08 (0,02-0,17)	0,868
Pro-Bnp	2292,5 (1146-3814)	1419,5 (959,15-3916,5)	0,714
von Willebrand Faktör	199,45 (161,5-243,3)	180,3 (154,7-218,4)	0,402
Postoperatif 1. Gün			
Renin	11,26 (6,96-15,72)	9,38 (6,47-15,13)	0,920
Aldosteron	30,2 (16,3-56,9)	37,2 (25,4-65,05)	0,616
Prokalsitonin	1,27 (0,27-2,73)	2,03 (0,79-4,06)	0,165
Pro-Bnp	5293,5 (2540-7026)	6471 (3059-9931,5)	0,482
von Willebrand Faktör	236,1 (209,4-343,3)	263,15 (191,15-277,1)	0,973
Postoperatif 1. Ay			
Renin	7,55 (4,2-11,9)	2,32 (1,5-7,44)	0,212
Aldosteron	39,05 (24,7-76,1)	31,9 (23,5-47)	0,441
Prokalsitonin	0,07 (0,05-2,09)	0,05 (0,03-5,09)	0,815
Pro-Bnp	2005 (1166-4406)	4497 (1417-7569)	0,297
von Willebrand Faktör	161,35 (145,3-230,1)	186,6 (139,35-226,35)	0,815

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

RVF varlığı da ölçüm değerleri üzerinde anlamlı herhangi bir farklılık yaratmamıştır ($p>0,05$; Tablo 4.14).

Tablo 4.14. RVF varlığına göre ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	RVF		p ^u
	Yok (n=12)	Var (n=10)	
Preoperatif			
Renin	5,81 (4,29-13,8)	11,14 (6,77-18,53)	0,203
Aldosteron	36,85 (23,2-83,3)	44 (24,9-58,6)	0,821
Prokalsitonin	0,08 (0,05-0,08)	0,06 (0,02-0,1)	0,418
Pro-Bnp	2292,5 (1145,65-5008,5)	1249 (1144-2588)	0,381
von Willebrand Faktör	215,9 (172,05-242,75)	177,8 (144,9-211,6)	0,159
Postoperatif 1. Gün			
Renin	8,9 (5,23-12,2)	12,53 (8,57-16,39)	0,107
Aldosteron	29,75 (15,65-38,55)	52,1 (19,6-72,3)	0,254
Prokalsitonin	1,25 (0,34-2,41)	2,05 (0,72-3,37)	0,283
Pro-Bnp	5801,5 (3059-6474,5)	7423,5 (1552-11013)	0,497
von Willebrand Faktör	263,15 (207,7-338,9)	224 (206-285,6)	0,582
Postoperatif 1. Ay			
Renin	4,77 (1,5-11,33)	7,55 (1,99-10,84)	0,628
Aldosteron	40,35 (25,05-65,35)	34,9 (13,1-39,9)	0,228
Prokalsitonin	0,06 (0,03-2,54)	0,07 (0,05-2,12)	0,628
Pro-Bnp	3510,5 (1074-5252)	2155 (1390-4406)	0,821
von Willebrand Faktör	155,65 (144,55-203,55)	201,45 (143,9-352,2)	0,346

^u Mann Whitney U test, Med (IQR)

Preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 1. ay ölçümlerinin istatistiksel açıdan benzer değerler aldığı bir diğer postoperatif morbidite postoperatif ECMO olmuştur ($p>0,05$; Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Postoperatif ECMO varlığına göre ölçüm değerleri

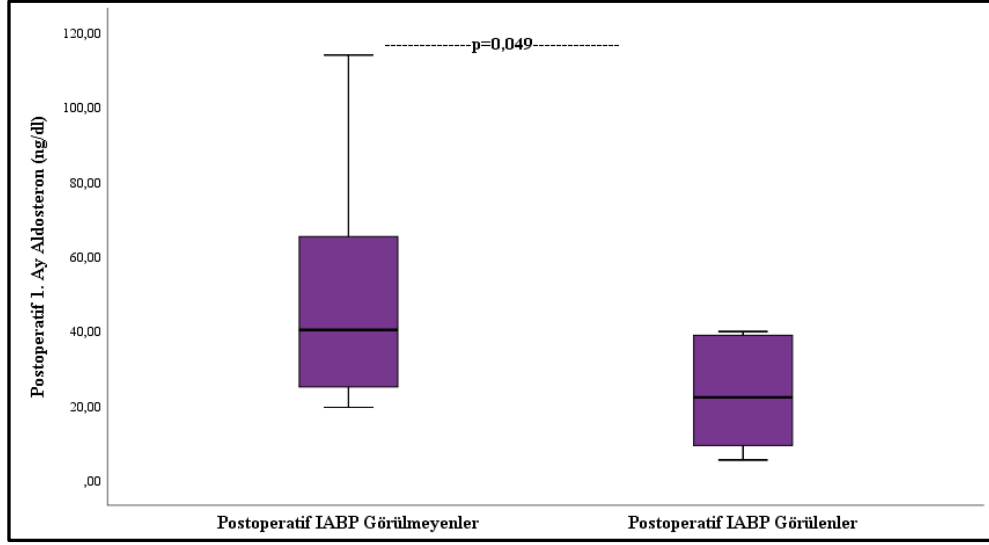
Değişkenler (n=22)	Postoperatif ECMO	
	Yok (n=21)	Var (n=1)
Preoperatif		
Renin	6,77 (4,59-12,61)	18,53 (18,53-18,53)
Aldosteron	37,1 (24,8-58,6)	85,9 (85,9-85,9)
Prokalsitonin	0,07 (0,04-0,08)	0,25 (0,25-0,25)
Pro-Bnp	1570 (1144-3814)	1176 (1176-1176)
von Willebrand Faktör	187,3 (160,8-242,2)	177,6 (177,6-177,6)
Postoperatif 1. Gün		
Renin	10,19 (6,96-13,15)	15,91 (15,91-15,91)
Aldosteron	31,8 (19,6-55,2)	72,3 (72,3-72,3)
Prokalsitonin	1,81 (0,5-2,73)	3,07 (3,07-3,07)
Pro-Bnp	6077 (3265-7375)	1245 (1245-1245)
von Willebrand Faktör	246,5 (209,4-334,5)	206 (206-206)
Postoperatif 1. Ay		
Renin	5,35 (1,91-9,36)	18,9 (18,9-18,9)
Aldosteron	38,9 (24,7-54,2)	5,47 (5,47-5,47)
Prokalsitonin	0,06 (0,04-2,09)	45,6 (45,6-45,6)
Pro-Bnp	2458 (1166-5061)	4406 (4406-4406)
von Willebrand Faktör	161,4 (143,9-212,5)	230,1 (230,1-230,1)

Postoperatif IABP görülen hastaların postoperatif 1. ay aldosteron değerleri, postoperatif IABP görülmeyen hastaların değerlerine göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde düşük çıkmıştır (p=0,049; Grafik 4.3). Tablo 4.16’da görülen diğer parametrelerde ise anlamlı herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Tablo 4.16. Postoperatif IABP varlığına göre ölçüm değerleri

Değişkenler (n=22)	Postoperatif IABP		p ^u
	Yok (n=16)	Var (n=6)	
Preoperatif			
Renin	7,27 (4,98-12,48)	12,65 (3,65-20,77)	0,494
Aldosteron	36,85 (23,2-59,1)	44 (30,2-85,9)	0,449
Prokalsitonin	0,07 (0,04-0,08)	0,07 (0,04-0,23)	0,858
Pro-Bnp	1890,5 (723,45-3891,5)	1354 (1146-3814)	0,914
von Willebrand Faktör	197,2 (161,15-242,75)	182,45 (140,6-211,6)	0,367
Postoperatif 1. Gün			
Renin	10,07 (6,13-12,26)	16,15 (7,63-19,6)	0,115
Aldosteron	31,35 (19,75-44,6)	64,6 (16,3-81,1)	0,261
Prokalsitonin	1,27 (0,34-2,44)	2,51 (0,9-25,32)	0,154
Pro-Bnp	5801,5 (2696,5-6852,5)	7423,5 (4214-11013)	0,407
von Willebrand Faktör	263,15 (207,7-338,9)	213,3 (206-230,8)	0,367
Postoperatif 1. Ay			
Renin	6,57 (2,27-11,37)	3,01 (1,07-9,36)	0,590
Aldosteron	40,35 (25,05-65,35)	22,25 (9,36-38,9)	0,049
Prokalsitonin	0,06 (0,03-1,4)	1,1 (0,05-34,02)	0,231
Pro-Bnp	2161,5 (1074-5252)	2460 (1852-4406)	0,858
von Willebrand Faktör	167,1 (146,2-212,15)	187 (138,8-352,2)	>0,999

^uMann Whitney U test, Med (IQR)



Grafik 4.3. Postoperatif IABP varlığına göre postoperatif 1. ay aldosteron

Tablo 4.17’de biyomarkerların preoperatif, postoperatif 1. gün ve postoperatif 1. ay ölçüm değerlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan analiz sonuçları yer almaktadır. Renin ($p=0,107$) ve aldosteron ($p=0,477$) parametrelerinin üç ölçüm değeri istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur. Prokalsitonin ($p<0,001$), Pro-Bnp ($p=0,001$) ve von Willebrand Faktör ($p=0,001$) parametrelerinde ise ölçümler arası anlamlı değişimler belirlenmiştir. Anlamlı değişimlerin hangi ölçümler arasında olduğunu anlamak amacıyla Post-Hoc analizi gerçekleştirilmiştir. Buna göre, postoperatif 1. gün prokalsitonin ve von Willebrand faktör değerlerinin preoperatif ölçüm değerlerine göre anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Prokalsitonin ve von Willebrand faktör postoperatif 1. ay değerleri ise, postoperatif 1. gün değerlerine göre anlamlı düşüş göstermiştir. Pro-Bnp biyomarkerında ise anlamlı değişimler preoperatif ölçüm ile postoperatif 1. gün ölçümü arasında gerçekleşmiştir. Postoperatif 1. gün Pro-Bnp değeri, preoperatif Pro-Bnp değerine göre anlamlı şekilde yükselmiştir.

Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand faktör biyomarkerlarının postoperatif morbiditeler üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.18 ile Tablo 4.23 arasında görülmektedir. Analiz sonuçlarına göre, söz konusu biyomarkerların hiçbir postoperatif morbidite üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Tablo 4.17. Biyomarker değerlerinin ölçümler arası değişimi

Değişkenler (n=22)	Ölçümler			p ^f	Post-Hoc Analiz Sonuçları		
	Preoperatif	Postoperatif 1. Gün	Postoperatif 1. Ay		p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³
Renin	7,33 (4,59-16,3)	10,41 (6,96-15,72)	5,52 (1,91-10,84)	0,107	-	-	-
Aldosteron	39,4 (24,8-59,6)	33 (19,6-56,9)	38,65 (23,7-54,2)	0,477	-	-	-
Prokalsitonin	0,07 (0,04-0,09)	1,86 (0,5-3,07)	0,07 (0,04-2,12)	<0,001	<0,001	0,292	0,031
Pro-Bnp	1551 (1144-3814)	5801,5 (2853-7375)	2460 (1166-5061)	0,001	0,001	0,525	0,071
von Willebrand Faktör	185,4 (160,8-242,2)	242,95 (206-334,5)	167,1 (143,9-230,1)	0,001	0,004	>0,999	0,003

^f Friedman Test, Post-Hoc Bonferroni Düzeltmesi, *Med (IQR)*

Post-Hoc analiz sonuçlarının gösteriminde kullanılan rakamların karşılıkları şöyledir: **1:** Preoperatif, **2:** Postoperatif 1. Gün **3:** Postoperatif 1. Ay

Tablo 4.18. Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin post operatif perikardiyal efüzyon üzerindeki etkisi

Değişkenler	ß	p ¹	OR	%95GA
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri-Preoperatif Prokalsitonin Değeri Farkı	0,026	0,594	1,026	0,933 1,129
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri- Postoperatif 1. ay Prokalsitonin Değeri Farkı	-0,035	0,477	0,966	0,878 1,063
Postoperatif 1. Gün Pro-Bnp Değeri-Preoperatif Pro-Bnp Değeri Farkı	0,000	0,086	1,000	1,000 1,001
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri-Preoperatif von Willebrand Faktör Değeri Farkı	0,010	0,176	1,010	0,995 1,025
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri- Postoperatif 1. ay von Willebrand Faktör Değeri Farkı	0,001	0,815	1,001	0,992 1,011

¹ Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.19. Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin iskemik SVO varlığı üzerindeki etkisi

Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri-Preoperatif Prokalsitonin Değeri Farkı	0,141	0,282	1,151	0,891 1,488
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri- Postoperatif 1. ay Prokalsitonin Değeri Farkı	-0,020	0,624	0,980	0,903 1,063
Postoperatif 1. Gün Pro-Bnp Değeri-Preoperatif Pro-Bnp Değeri Farkı	0,000	0,646	1,000	1,000 1,000
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri-Preoperatif von Willebrand Faktör Değeri Farkı	0,014	0,089	1,014	0,998 1,030
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri- Postoperatif 1. ay von Willebrand Faktör Değeri Farkı	-0,002	0,671	0,998	0,988 1,008

^L Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.20. Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin GIS kanama varlığı üzerindeki etkisi

Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri-Preoperatif Prokalsitonin Değeri Farkı	0,042	0,387	1,043	0,948 1,148
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri- Postoperatif 1. ay Prokalsitonin Değeri Farkı	0,023	0,639	1,023	0,930 1,125
Postoperatif 1. Gün Pro-Bnp Değeri-Preoperatif Pro-Bnp Değeri Farkı	0,000	0,184	1,000	1,000 1,000
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri-Preoperatif von Willebrand Faktör Değeri Farkı	0,002	0,806	1,002	0,988 1,015
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri- Postoperatif 1. ay von Willebrand Faktör Değeri Farkı	-0,001	0,899	0,999	0,990 1,009

^L Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.21. Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin RVF varlığı üzerindeki etkisi

Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri-Preoperatif Prokalsitonin Değeri Farkı	0,151	0,371	1,163	0,836 1,619
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri- Postoperatif 1. Ay Prokalsitonin Değeri Farkı	-0,005	0,897	0,995	0,919 1,076
Postoperatif 1. Gün Pro-Bnp Değeri-Preoperatif Pro-Bnp Değeri Farkı	0,000	0,052	1,000	1,000 1,001
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri-Preoperatif von Willebrand Faktör Değeri Farkı	0,006	0,368	1,006	0,993 1,020
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri- Postoperatif 1. Ay von Willebrand Faktör Değeri Farkı	-0,014	0,071	0,986	0,971 1,0001

^L Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.22. Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin postoperatif ECMO üzerindeki etkisi

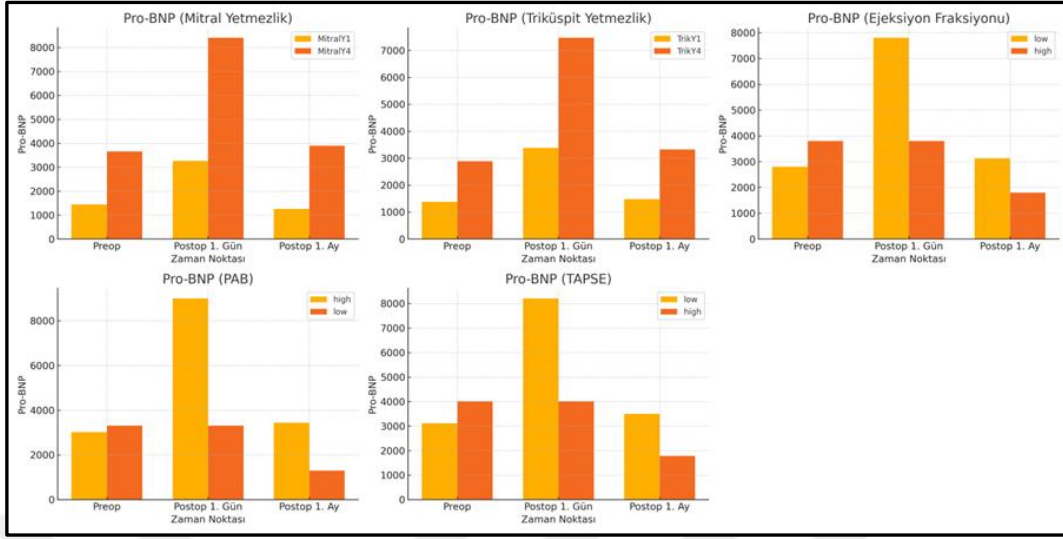
Değişkenler	β	p^L	OR	%95GA
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri-Preoperatif Prokalsitonin Değeri Farkı	-0,025	0,870	0,975	0,722 1,317
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri- Postoperatif 1. Ay Prokalsitonin Değeri Farkı	-0,992	0,998	0,371	0,000 -
Postoperatif 1. Gün Pro-Bnp Değeri-Preoperatif Pro-Bnp Değeri Farkı	-0,001	0,407	0,999	0,997 1,001
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri-Preoperatif von Willebrand Faktör Değeri Farkı	-0,016	0,526	0,985	0,939 1,033
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri- Postoperatif 1. Ay von Willebrand Faktör Değeri Farkı	-0,012	0,291	0,988	0,965 1,011

^L Lojistik Regresyon Analizi

Tablo 4.23. Prokalsitonin, Pro-Bnp ve von Willebrand değerlerinin postoperatif IABP üzerindeki etkisi

Değişkenler	B	p [†]	OR	%95GA
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri-Preoperatif Prokalsitonin Değeri Farkı	0,192	0,293	1,212	0,847 1,733
Postoperatif 1. Gün Prokalsitonin Değeri- Postoperatif 1. Ay Prokalsitonin Değeri Farkı	-0,016	0,701	0,984	0,905 1,069
Postoperatif 1. Gün Pro-Bnp Değeri-Preoperatif Pro-Bnp Değeri Farkı	0,000	0,100	1,000	1,000 1,000
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri-Preoperatif von Willebrand Faktör Değeri Farkı	0,000	0,954	1,000	0,985 1,014
Postoperatif 1. Gün von Willebrand Faktör Değeri- Postoperatif 1. Ay von Willebrand Faktör Değeri Farkı	-0,009	0,182	0,991	0,979 1,004

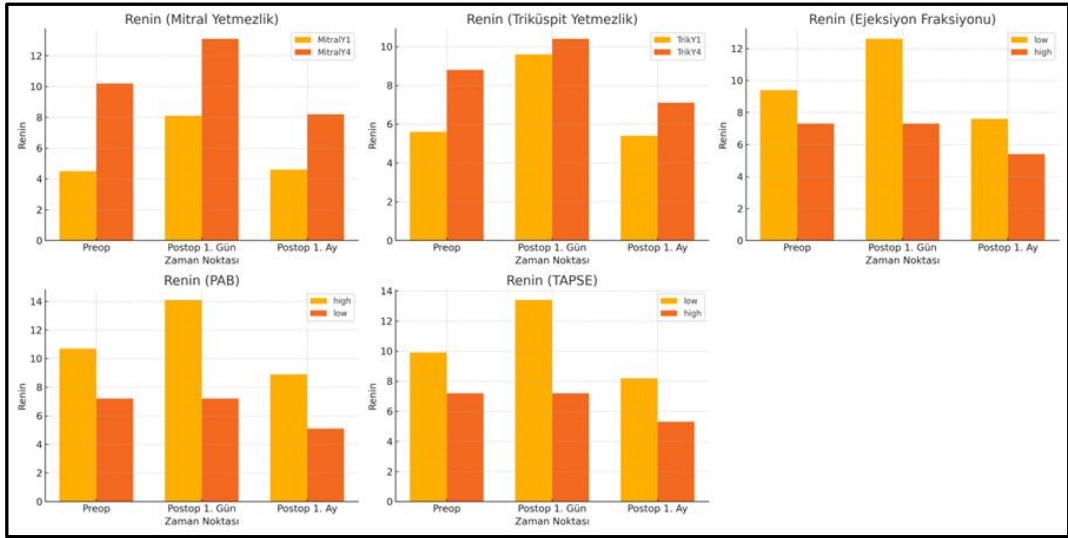
[†] Lojistik Regresyon Analizi



Grafik 4.4. Pro-BNP düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi

Mitral yetmezliği ileri (Derece 4) olan hastalarda; Pro-BNP preoperatif medyanı 3660, postoperatif 1. gün 8406, postoperatif 1. ay 3901'dir. Renin düzeyleri sırasıyla 10.2, 13.1 ve 8.2; aldosteron 41.7, 32.0 ve 35.5; prokalsitonin 0.09, 1.99 ve 0.13; von Willebrand faktör ise 180.1, 237.4 ve 168.2 olarak izlenmiştir.

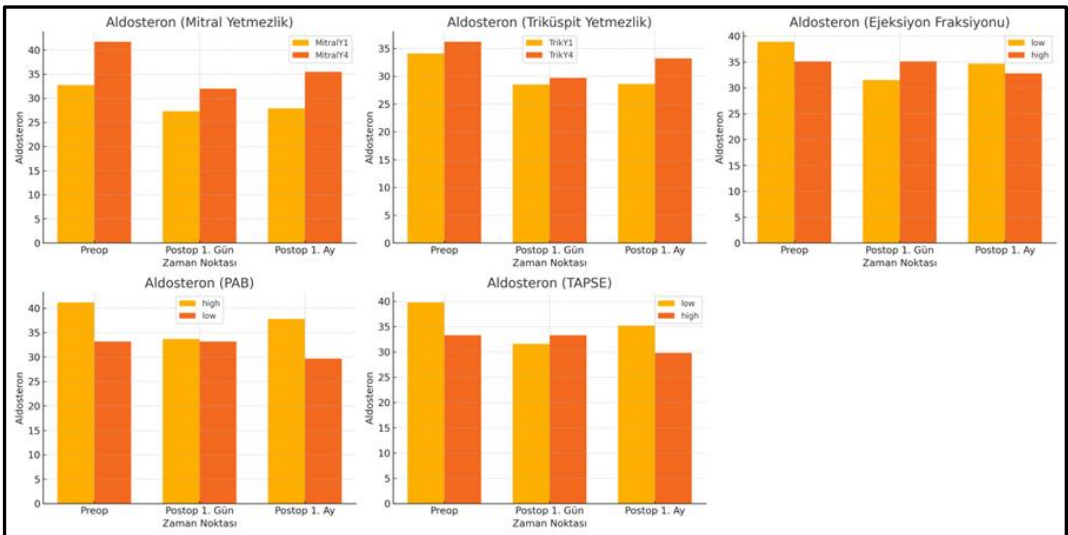
Mitral yetmezliği hafif (Derece 1) olanlarda; Pro-BNP preop 1448, postop 1. gün 3265, postop 1. ay 1258'dir. Renin 4.5, 8.1, 4.6; aldosteron 32.7, 27.3, 27.9; prokalsitonin 0.06, 0.64, 0.07; von Willebrand faktör 170.2, 224.3, 154.0'dır.



Grafik 4.5. Renin düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi

Triküspit yetmezliği ileri (Derece 4) olan hastalarda; Pro-BNP preop 2888, postop 1. gün 7466, postop 1. ay 3320'dir. Renin 8.8, 10.4, 7.1; aldosteron 36.2, 29.7, 33.2; prokalsitonin 0.09, 2.34, 0.12; von Willebrand faktör 179.9, 229.0, 161.4'tür.

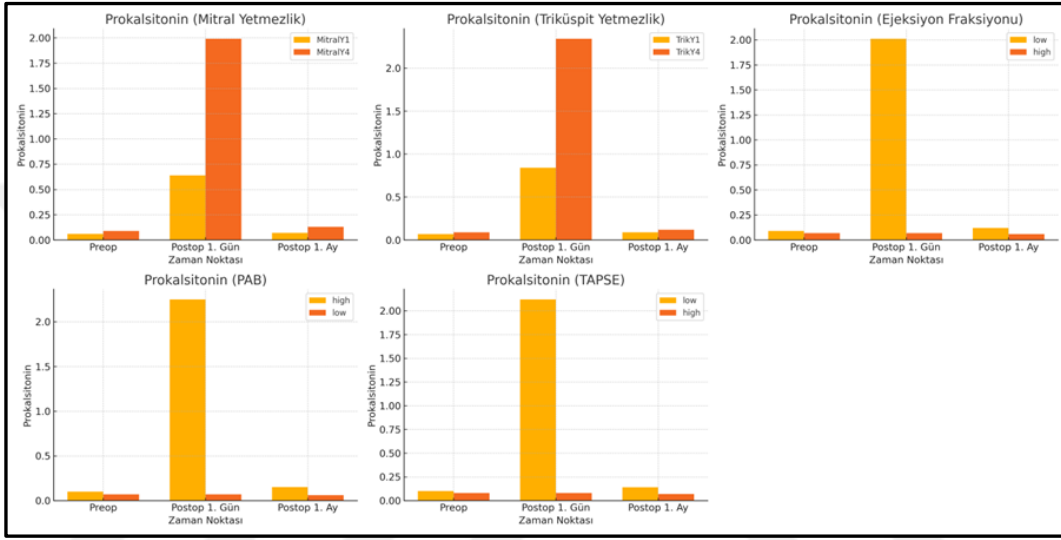
Triküspit yetmezliği hafif (Derece 1) olanlarda; Pro-BNP preop 1382, postop 1. gün 3381, postop 1. ay 1480'dir. Renin 5.6, 9.6, 5.4; aldosteron 34.1, 28.5, 28.6; prokalsitonin 0.07, 0.84, 0.09; von Willebrand faktör 168.4, 218.2, 151.0'dır.



Grafik 4.6. Aldosteron düzeylerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi

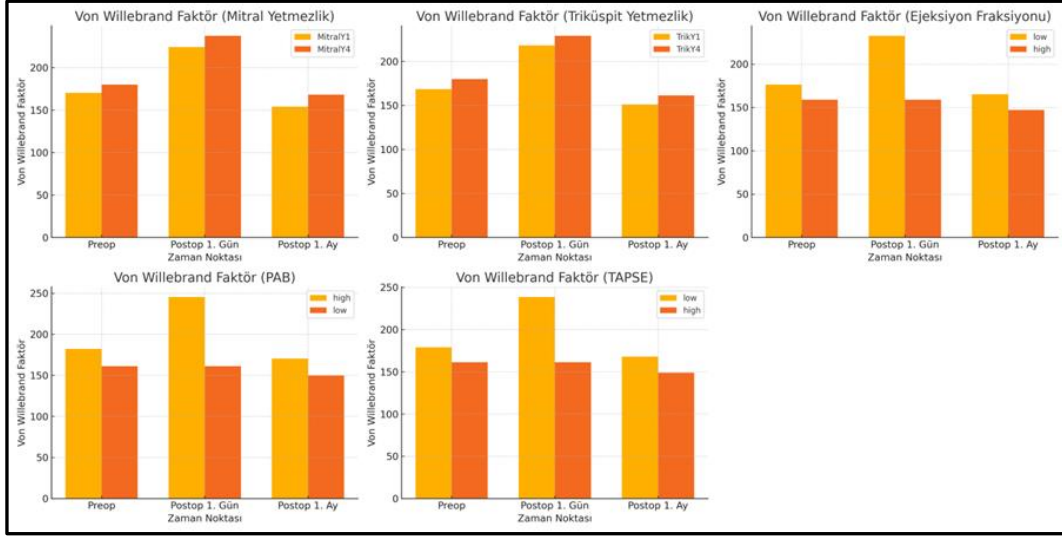
EF <%20 olan hastalarda; Pro-BNP preop 2804, postop 1. gün 7801, postop 1. ay 3132; renin 9.4, 12.6, 7.6; aldosteron 38.9, 31.5, 34.7; prokalsitonin 0.09, 2.01, 0.12; von Willebrand faktör 176.3, 232.5, 165.3'tür.

PAB >50 mmHg olanlarda; Pro-BNP preop 3021, postop 1. gün 9000, postop 1. ay 3440; renin 10.7, 14.1, 8.9; aldosteron 41.2, 33.7, 37.8; prokalsitonin 0.10, 2.25, 0.15; von Willebrand faktör 182.1, 245.4, 170.5'tir.



Grafik 4.7. Prokalsitonin değerlerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi

TAPSE ≤12 mm olanlarda; Pro-BNP preop 3111, postop 1. gün 8210, postop 1. ay 3497; renin 9.9, 13.4, 8.2; aldosteron 39.8, 31.6, 35.2; prokalsitonin 0.10, 2.12, 0.14; von Willebrand faktör 178.9, 238.6, 167.9'dur.



Grafik 4.8. von Willebrand faktör değerlerinin ekokardiyografik bulgularla ilişkisi

Çalışmada yer alan toplam 22 hastanın mitral yetmezlik (MY) dereceleri incelendiğinde, 1. derecede 7 hasta (%31,8), 2. derecede 1 hasta (%4,5), 3. derecede 6 hasta (%27,3) ve 4. derecede 8 hasta (%36,4) olduğu saptandı.

Triküspit yetmezlik (TY) dereceleri ise 1. derecede 11 hasta (%50), 2. derecede 3 hasta (%13,6), 3. derecede 4 hasta (%18,2) ve 4. derecede 4 hasta (%18,2) şeklinde dağılım göstermektedir.

Preoperatif ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerlerinin dağılımı değerlendirildiğinde, minimum EF %10, maksimum EF %30 olarak bulunmuş, ortalama EF %20,5 ve medyan EF %20,0 olarak hesaplanmıştır. Preoperatif pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri ise minimum 28.0 mmHg, maksimum 66.8 mmHg, ortalama 40.8 mmHg ve medyan 38.4 mmHg'dir. Preoperatif TAPSE değerleri minimum 11.0 mm, maksimum 22.0 mm, ortalama 16.2 mm ve medyan 16.0 mm olarak saptanmıştır.

Ekokardiyografik Bulgularla Postop Komplikasyonların İlişkisi

Mitral Yetmezlik

- Post operatif perikardiyal efüzyon ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0.11$)
- RVF (sağ ventrikül yetmezliği) ile orta düzey pozitif korelasyon ($r=0.45$)
- Postop IABP gereksinimiyle pozitif korelasyon ($r=0.40$) saptandı.
- Diğer komplikasyonlar ve mortaliteyle anlamlı korelasyon saptanmadı.

Triküspit Yetmezlik

- Post operatif perikardiyal efüzyon, iskemik SVO ve GIS kanama ile zayıf-negatif korelasyonlar
- Postop ECMO ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0.18$) saptandı.
- Diğer komplikasyonlar ve mortaliteyle anlamlı korelasyon yok.

Preoperatif EF

- RVF ile orta düzey pozitif korelasyon ($r=0.31$)
- Postop ECMO ile anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.42$)
- İskemik SVO ile orta düzey pozitif korelasyon ($r=0.27$)
- Post operatif perikardiyal efüzyon ile zayıf pozitif korelasyon ($r=0.18$) saptandı.

Preoperatif TAPSE

- İskemik SVO ile anlamlı negatif korelasyon ($r=-0.31$)
- Postop ECMO ile orta düzey negatif korelasyon ($r=-0.35$)
- Diğer komplikasyonlarla zayıf veya önemsiz korelasyonlar saptandı.

Preoperatif PAB

- Postop ECMO ile anlamlı pozitif korelasyon ($r=0.54$)
- Post operatif perikardiyal efüzyon, iskemik SVO, RVF ile zayıf-orta düzey pozitif korelasyonlar saptandı.

5. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği (KY), dünya genelinde giderek artan prevalansı ile önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 6,5 milyondan fazla bireyi etkileyen KY, başlıca mortalite nedenlerinden biri olarak dikkat çekmektedir. KY yönetiminde; yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler, girişimsel yaklaşımlar ve cerrahi yöntemler gibi çeşitli tedavi modaliteleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, mevcut tıbbi ve cerrahi tedavilerdeki ilerlemelere rağmen, tanı konulan KY hastalarının %40'ından fazlası beş yıl içerisinde yaşamını yitirmektedir (260).

Son dönem kalp yetmezliği bulunan hastalar açısından kalp nakli en etkin tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir. Ancak, hasta seçimi; yaş, geçirilmiş cerrahiler ve son-organ fonksiyonları gibi çeşitli faktörlerle sınırlanmaktadır. Donör kalp sayısı Amerika Birleşik Devletleri'nde 2008 yılından bu yana artış göstermiş olsa da mevcut organ temini artan talebi karşılamakta yetersiz kalmaktadır.

Bu klinik açığı kapatmak amacıyla, son 50 yılda mekanik dolaşım destek sistemleri (MDS) geliştirilmiş ve uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle küçük hacimli ve yüksek dayanıklılığa sahip sol ventriküler destek cihazlarının (LVAD) geliştirilmesiyle birlikte, son on yılda MDS alanında dikkate değer ilerlemeler sağlanmıştır. Günümüzde MDS, ileri evre KY yönetiminde kalp nakline benzer sağkalım oranları sunmakta ve standart tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (114, 261). LVAD'ler, konvansiyonel medikal tedavilere kıyasla sağkalım oranlarını belirgin şekilde artırmaktadır; bu cihazların implantasyonu sonrasında genel sağkalım oranı 12. ayda %83, 5. yılda ise %46 düzeyindedir ve günümüze kadar 25.000'den fazla hastaya uygulanmıştır (262).

Ancak, günümüzde kullanımda olan LVAD'ler ile sağlanan MDS tedavisi hâlâ birtakım önemli kısıtlılıklar ve ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir (158). LVAD kullanımına bağlı olarak en sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında perioperatif dönemde kanama, gastrointestinal sistem kaynaklı kanamalar, driveline enfeksiyonları, cihaz içi trombüs oluşumu, postoperatif dönemde böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, sağ ventrikül yetmezliği, aort kapak yetersizliği ve hemorajik ya da iskemik serebrovasküler olaylar gibi nörolojik

komplifikasyonlar yer almaktadır. Mevcut pompa teknolojilerindeki gelişmelere rağmen, tromboembolik olaylar ve akut pompa trombozu gibi komplifikasyonlar yaşamı tehdit eden durumlar olmaya devam etmektedir (263,264).

Mekanik destek sistemlerinin intravasküler alanda türbülansa yol açtığı, bunun da trombosit tüketimini ve degranülasyonunu artırarak staz bölgelerinde trombüs oluşumuna zemin hazırladığı bilinmektedir. Ayrıca, bu cihazlar kanı silindirik pompalar aracılığıyla mekanik olarak sıkıştırarak trombosit travmasına neden olabilmektedir. Vücut fizyolojik olarak pulsatil akışa adapte olacak şekilde evrimleşmişken, sürekli akışın baroreseptörleri aşırı uyarması mikrosirkülasyonu olumsuz etkileyebilmekte; bu durum hemorajik inme riskinde artış, matriks metalloproteinaz ekspresyonunun yükselmesi, oksidatif stresin artması ve aort sertliğinde progresyon gibi olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (265).

Ekokardiyografik Bulgular ile Biyomolekül Düzeyleri Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implante edilen ileri evre kalp yetmezliği hastalarında ekokardiyografik olarak belirlenen mitral yetmezlik (MY) ve triküspit yetmezlik (TY) dereceleri ile çeşitli biyomoleküler belirteçlerin (renin, aldosteron, prokalsitonin, N-terminal Pro-BNP ve Von Willebrand faktör) zaman içindeki değişimleri arasındaki korelasyonlar da değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, bu iki klinik parametrenin (kapak yetersizlikleri ve biyomolekül düzeyleri) LVAD sonrası hemodinamik ve nörohormonal düzenlemeler ile anlamlı bir ilişki içerisinde olduğunu göstermektedir.

Mitral yetmezlik derecesi ile postoperatif pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon ($r=0.32$) saptanmıştır. Preoperatif incelemelerde ciddi mitral yetmezliği bulunan hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde daha yüksek pro-BNP düzeyleri saptanmıştır. Bu ilişki, mitral kapak regürjitasyonunun sol ventriküle dönen hacmi artırarak ventrikül duvar gerilimini ve dolayısıyla pro-BNP salınımını tetikleyebileceğini göstermektedir. Benzer şekilde, mitral yetmezlik derecesi ile renin düzeyleri arasında da pozitif korelasyon ($r=0.26$) izlenmiş olup, bu bulgu RAAS aktivasyonunun, mitral kapak yetmezliğinden kaynaklı volüm yüklenmesine yanıt olarak devreye girdiğine işaret etmektedir.

Öte yandan, mitral yetmezlik ile aldosteron ($r=-0.23$) ve Von Willebrand faktör ($r=-0.28$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum, kapak disfonksiyonunun neden olduğu hemodinamik stresin hormonal ve endotelial sistem üzerindeki düzenleyici etkilerini ortaya koymakta ve bu parametrelerin yalnızca basit inflamatuvar veya nörohormonal yanıtlar değil, aynı zamanda vasküler adaptasyon süreçleri ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Triküspit yetmezlik için benzer bir analiz yapıldığında, postoperatif aldosteron düzeyleri ile zayıf negatif korelasyon ($r=-0.31$) ve VWF düzeyleri ile düşük negatif ilişki ($r=-0.25$) tespit edilmiştir. Sağ kalp kapak yetersizliği, sağ ventrikül yüklenmesi ve sistemik konjesyon ile karakterize olduğundan, bu patofizyolojik durumun hormonal adaptasyon ve endotelial yanıt parametrelerini etkileyebileceği değerlendirilmektedir. Özellikle aldosteronun sodyum retansiyonu ve su tutulumu üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, TY ile düşük düzeyde negatif korelasyonun fizyopatolojik olarak karşılığı bulunmaktadır.

Çalışmamızda LVAD sonrası ekokardiyografik kapak yetersizlik derecelerinin biyomolekül düzeyleri ile gösterdiği korelasyonlar, bu iki klinik parametrenin ortak hemodinamik ve nörohormonal eksenlerde etkileşime girdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, LVAD takibi yapılan hastalarda biyomolekül düzeylerinin yorumlanmasında ekokardiyografik bulgular da dikkate alınmalı; biyomarker temelli risk tahmini modellerinde kapak fonksiyonları potansiyel katkı sağlayıcı faktörler olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Preoperatif ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile biyomoleküller arasındaki ilişkilere bakıldığında, EF ile postoperatif prokalsitonin düzeyleri arasında pozitif yönde ($r=0.33$), EF ile preoperatif aldosteron düzeyleri arasında daha zayıf pozitif ($r=0.23$) ve EF ile preoperatif pro-BNP düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.28$) saptanmıştır. Bu sonuçlar, LV fonksiyonunun yalnızca hemodinamik değil, inflamatuvar ve hormonal sistemler üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir.

Pulmoner arter basıncı (PAB) ile postoperatif prokalsitonin ($r=0.52$), postoperatif aldosteron ($r=0.51$), postoperatif pro-BNP ($r=0.35$) ve renin düzeyleri ($r=0.21$) arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır. Bu bulgular, yüksek preoperatif PAB düzeylerinin postoperatif dönemde artmış inflamasyon ve nörohormonal aktivasyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, PAB ile

preoperatif von Willebrand faktör düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r = -0.32$) saptanması, pulmoner hipertansiyonun endotel disfonksiyonu üzerindeki etkisini düşündürmektedir.

Triküspit anüler plan sistolik ekskürsiyon (TAPSE) değeri ile biyomarkerlar arasındaki korelasyonlar da dikkat çekicidir. TAPSE ile postoperatif prokalsitonin ($r = -0.30$), postoperatif aldosteron ($r = -0.29$), renin ($r = -0.22$) ve preoperatif von Willebrand faktör ($r = 0.23$) düzeyleri arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Bu durum, sağ ventrikül fonksiyonunun yalnızca sistemik hemodinamik durumu değil, aynı zamanda inflamatuvar ve endotel yanıtları da etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca biyomoleküller arası korelasyonlar da dikkate değerdir. Postoperatif prokalsitonin ile pro-BNP arasında güçlü korelasyon ($r = 0.85$), inflamatuvar ve hemodinamik stresin birlikte seyrettiğini göstermektedir. Benzer şekilde, aldosteron ile prokalsitonin ($r = 0.44$), pro-BNP ($r = 0.42$) ve von Willebrand faktör ($r = 0.44$) arasındaki korelasyonlar, RAAS aktivasyonunun sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile bütüncül bir ilişki içinde olduğunu desteklemektedir.

Preoperatif ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile postoperatif 1. ay prokalsitonin düzeyleri arasında pozitif ($r = 0.33$), EF ile preoperatif aldosteron düzeyleri arasında zayıf pozitif ($r = 0.23$) ve EF ile preoperatif pro-BNP düzeyleri arasında negatif korelasyon ($r = -0.28$) saptanmıştır. EF ile pro-BNP arasındaki negatif ilişki, sol ventrikül fonksiyonunun azaldığı hastalarda BNP düzeylerinin arttığını gösteren birçok çalışmayla paraleldir (274, 275). Prokalsitonin ile EF arasındaki pozitif ilişki, iyi sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda daha etkin immün yanıt geliştirebileceğini düşündürmektedir.

Preoperatif pulmoner arter basıncı (PAB) ile postoperatif 1. ay prokalsitonin ($r = 0.52$), 1. gün aldosteron ($r = 0.51$) ve pro-BNP ($r = 0.35$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, yüksek pulmoner basınca sahip hastalarda operasyon sonrası inflamatuvar ve nörohormonal yüklenmenin artabileceğini göstermektedir. Uriel ve ark. ile Schlöglhofer ve ark.'nın çalışmalarında, benzer şekilde yüksek PAB değerlerinin sağ ventrikül yetmezliği ve artmış RAAS aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (72, 276).

TAPSE ile postoperatif 1. ay prokalsitonin ($r = -0.30$), 1. gün aldosteron ($r = -0.29$) ve renin ($r = -0.22$) düzeyleri arasında negatif korelasyonlar elde edilmiştir. Bu bulgular, sağ ventrikül fonksiyonu kötü olan hastalarda artmış inflamatuvar ve nörohormonal aktiviteye işaret etmektedir. Bu durum, Banach ve ark. tarafından yapılan çalışmada düşük TAPSE değerlerinin sağ ventrikül yetmezliği riskini öngörmede anlamlı bir belirteç olduğunu bildirmesiyle örtüşmektedir (270).

Biyobelirteçler arası korelasyonlar da dikkat çekicidir. Özellikle prokalsitonin ile pro-BNP arasında postoperatif 1. günde ($r = 0.85$) ve 1. ayda ($r = 0.73$) gözlenen yüksek korelasyon, inflamasyonun kardiyak stresle birlikte seyrettiğini göstermektedir. Ayrıca aldosteron ile prokalsitonin ($r = 0.44$), pro-BNP ($r = 0.42$) ve vWF ($r = 0.44$) arasındaki pozitif korelasyonlar, RAAS sisteminin postoperatif komplikasyonlarda merkezi rol oynayabileceğini göstermektedir (277).

Von Willebrand faktör (vWF) ile ekokardiyografik parametreler arasındaki zayıf korelasyonlara karşın, prokalsitonin ve aldosteron gibi inflamatuvar/nörohormonal belirteçlerle gösterdiği pozitif korelasyon, LVAD sonrası edinilmiş von Willebrand sendromu (aVWS) ile uyumludur (273, 278).

Tüm bu veriler ışığında, ekokardiyografik parametreler ile biyomolekül düzeyleri arasındaki korelasyonlar, LVAD sonrası hastaların klinik yönetiminde daha hassas ve biyomarker temelli yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayabilir. Özellikle preoperatif hemodinamik göstergelerin postoperatif biyokimyasal yanıtlarla ilişkili olması, multidisipliner izlem stratejilerinde biyomolekül takibinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Bu çalışmada, ekokardiyografik parametreler ile postoperatif mortalite ve majör morbidite arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Özellikle mitral yetmezlik derecesi ve preoperatif EF ile RVF, IABP ve ECMO gereksinimi arasında; preoperatif PAB ile postop ECMO arasında orta düzeyde pozitif korelasyonlar bulunmuştur. TAPSE değerinin ise iskemik SVO ve ECMO gereksinimiyle ters yönde ilişkili olduğu görülmüştür. Elde edilen bulgular, cerrahi öncesi eko parametrelerinin bazı majör postoperatif komplikasyonların, özellikle post operatif perikardiyal efüzyonun öngörülmesinde değerli olabileceğini göstermektedir.

Önceki çalışmalar, mitral yetmezliğinin, LVAD sonrası sağ ventrikül fonksiyonu ve erken dönemde sağ kalp yetmezliği gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (275, 279). Bizim serimizde de, mitral yetmezlik derecesi arttıkça postoperatif RVF gelişme oranında belirgin bir artış gözlenmiş ve bu bulgu literatürdeki verilerle uyumlu bulunmuştur. Benzer şekilde, mitral yetmezlik derecesinin artışı ile postoperatif perikardiyal efüzyon ve IABP gereksinimi arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, mitral kapak yetersizliğinin, volüm yüklenmesi ve ventriküler yeniden şekillenme üzerinden, postoperatif dönemde hemodinamik instabiliteye ve komplikasyon riskine katkıda bulunduğunu göstermektedir (275, 280).

Triküspit yetmezlik de LVAD hastalarında önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Zayıf veya orta düzeydeki triküspit yetmezlik, postoperatif dönemde sağ ventrikül yetmezliği, renal disfonksiyon ve düşük debi sendromu gibi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (281, 282). Bizim analizimizde de triküspit yetmezlik derecesi arttıkça, postoperatif perikardiyal efüzyon, RVF ve IABP gereksinimi oranlarında artış saptanmıştır. Bu bulgular, sağ ventrikülün cerrahi öncesi fonksiyonunun ve triküspit kapak patolojisinin, LVAD sonrası erken komplikasyonlar açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir (147, 283).

Literatürde, TAPSE, PAB ve EF gibi ekokardiyografik parametrelerin de, postoperatif sağ ventrikül yetmezliği ve diğer komplikasyonları öngörmeye önemli olduğu bildirilmektedir (283,284). Çalışmamızda, düşük preoperatif EF ve TAPSE değerlerinin, RVF ve iskemik SVO gibi komplikasyonlarla anlamlı şekilde ilişkili olduğu, yüksek preoperatif PAB değerinin ise postop ECMO gereksinimiyle güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, güncel literatür ile büyük ölçüde uyumlu olup, cerrahi öncesi kapsamlı ekokardiyografik değerlendirme ve risk stratifikasyonunun önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

5.1. Aldosteron

Bu tez çalışmasında, LVAD implantasyonu yapılan hastalarda postoperatif morbidite ile ilişkilendirilebilecek biyomarker değişimleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, özellikle aldosteron ve prokalsitonin düzeylerinin belirli komplikasyonlarla anlamlı korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu bulgular, yakın zamanda Schlöglhofer ve ark. tarafından yayımlanan geniş örneklemli çalışmanın sonuçlarıyla bazı yönlerden örtüşmekte, bazı yönlerden ise ayrılmaktadır (266).

Çalışmamızda, postoperatif 1. ay aldosteron düzeyleri, hem post operatif perikardiyal efüzyon ($p=0,002$) hem de post-op IABP kullanımı ($p=0,049$) ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Oysa Schlöglhofer çalışmasında aldosteron ölçümleri rapor edilmemiştir. Bu durum, aldosteronun morbidite öngörüsündeki potansiyel değerine dikkat çekerken, bu parametrenin gelecekteki büyük ölçekli çalışmalarda dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Her iki çalışmanın bulguları, postoperatif morbidite gelişiminde yalnızca yapısal değil, aynı zamanda biyokimyasal belirteçlerin de belirleyici olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız, özellikle aldosteron ve prokalsitonin düzeylerinin klinik öngörü açısından dikkate değer parametreler olduğunu vurgulamaktadır. Bu parametreler, Schlöglhofer ve ark.'nın çalışmasında yer almamış olsa da, biyobelirteç temelli komplikasyon yönetimi açısından önemli bir fark yaratma potansiyeline sahiptir.

Gelecekte, geniş örneklemli, çok merkezli ve cihaz-tipine göre stratifiye edilmiş çalışmalar ile prokalsitonin ve aldosteron gibi özgün parametrelerin klinik karar süreçlerine entegrasyonu değerlendirilmeli ve RHF gibi komplikasyonların öngörüsünde bu parametrelerin bağımsız katkısı belirlenmelidir.

Bu tezdeki klinik gözlemler, LVAD sonrası aldosteron ve renin düzeylerindeki değişimlerin postoperatif morbiditelerle anlamlı ilişkiler gösterebileceğini ortaya koyarken; Messmann ve ark.'nın moleküler düzeyde yaptığı çalışma, bu biyobelirteçlerin altında yatan sinyal yolları ile ilgili ayrıntılı bilgi sağlamaktadır (267).

Messmann çalışmasında, kalp yetmezliği doku örneklerinde ACE ve ACE2'nin her ikisi de non-failing dokulara göre artmış, ancak LVAD sonrası ACE2 düzeyi DCM hastalarında anlamlı şekilde azalmış (özellikle kısa süreli destek alanlarda) (267). Bu moleküler bulgular, çalışmamızdaki aldosteron düzeyinin azalmasıyla post-op kanama riskindeki artış arasında gözlenen ilişkiyle uyumludur, çünkü ACE2/MasR aksı anti-inflamatuvar ve vazodilatör etkilere sahiptir ve baskılanması vasküler reaktiviteyi etkileyebilir.

Messmann ve ark., AT1R ve MasR'nin downregülasyonunu, AT2R'nin ise LVAD sonrası upregülasyonunu göstermiştir (AT1R: ↓; AT2R: ↑, p~0.066). Bu durum, RAS'ın klasik (zararlı) kolunun baskılanıp, koruyucu kollarının aktive edilmesi anlamına gelir (267). Çalışmamızda AT1R/AT2R doğrudan ölçülmemiştir; ancak aldosteronun azalması, bu RAS reseptör dinamiklerine dolaylı olarak işaret etmektedir.

Her iki çalışma da; LVAD uygulamasının sadece hemodinamik değil, aynı zamanda nörohormonal ve moleküler düzeyde belirgin etkiler yarattığını göstermektedir. Çalışmamızda klinik olarak anlamlı bulunan aldosteron ve prokalsitonin düzeyleri, Messmann çalışmasının ortaya koyduğu ACE2/AT2R/p38 gibi sinyal proteinlerinin regülasyonu ile mekanistik düzeyde bağdaştırılabilir. Bu bağlamda; aldosteron düşüşü, vazokonstriktör yanıtların zayıflamasına ve potansiyel vasküler instabiliteye katkı sağlayabilir.

Her iki çalışma da LVAD sonrası gelişebilecek komplikasyonları öngörmede inflamatuvar ve nörohormonal belirteçlerin kritik rolünü vurgulamaktadır. Çalışmamızdaki bulgular, PCT'nin yalnızca enfeksiyon değil, nöroinflamatuvar olayların da öngörücüsü olabileceğini ortaya koyarken, aldosteron gibi daha az çalışılmış bir parametrenin morbiditeyle ilişkisini göstermesi bakımından literatüre katkı sağlamaktadır.

Prokalsitonin, RVF dahil olmak üzere çoklu komplikasyonların biyokimyasal belirteci olabilir. Aldosteronun ise özellikle kanama riski ve volüm regülasyonu bağlamında prospektif değer taşıdığı ileri sürülebilir.

Çalışmamızda Galectin-3 ölçümü yapılmamıştır; ancak aldosteron düzeylerinin postoperatif komplikasyonlarla (kanama, IABP ihtiyacı) anlamlı ilişkili bulunması, dolaylı fibrotik süreçler ile ilişkili olabilir.

Galectin-3, klinik komplikasyonların erken öngörüsünde tek başına yeterli olmayabilir, ancak aldosteron ile birlikte çoklu parametre kombinasyonlarında değerlendirilebilir.

Çalışmamızda, LVAD implantasyonu yapılan hastalarda postoperatif dönemde renin ve aldosteron düzeylerinin zaman içerisindeki seyri değerlendirilmiş; bu hormonların postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Welp ve ark.'nın çalışması ise pulsatil ve non-pulsatil LVAD sistemlerinin RAAS (Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi) üzerindeki etkilerini moleküler düzeyde karşılaştırmıştır.

Non-pulsatil cihazlarda aldosteron düzeyi: 73.4 ± 9.6 µg/mL, pulsatile cihazlarda 20.6 ± 4.6 µg/mL ($p < 0.05$).

Yani aldosteron düzeyi de renin gibi non-pulsatil destekle anlamlı derecede artmıştır.

Aldosteron post-op 1. ay medyanı: 38.65 ng/dL.

RVF ve IABP ihtiyacı gibi komplikasyonlarda da aldosteron düzeyleri anlamlı farklılık göstermektedir.

Welp çalışması non-pulsatil destekle yüksek aldosteron düzeyini göstermiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde, bu hormon düzeyinin belirli komplikasyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu, aldosteronun post-LVAD döneminde klinik öngörü gücü olan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (268).

Çalışmamızda, RAAS hormonları (özellikle aldosteron) ile post-op komplikasyonlar (kanama, IABP, SVO) arasında doğrudan istatistiksel ilişkiler kurulmuştur.

Her iki çalışma da non-pulsatil cihaz kullanımının renin ve aldosteron düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda aldosteronun post-op komplikasyonları öngörmeye taşıdığı potansiyel önem, Welp çalışmasının nöro hormonal analizleriyle desteklenmektedir.

5.2. Renin

Çalışmamızda renin düzeyi post-op 1. günde artmakta (medyan: 10,41 ng/L), 1. ayda ise düşmektedir (5,52 ng/L). Bu eğilim, LVAD sonrası kardiyak dekompresyonla ilişkili olarak sistemik renin aktivitesinin baskılanabileceği hipotezini desteklemektedir. Messmann ve ark. ise doku düzeyinde Anjiyotensin I seviyesinin azaldığını (70,12 → 22,54 fmol/g, $p=0.084$) ancak Anjiyotensin II düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığını rapor etmiştir (267). Bu durum, renin düzeyinin plazmada baskılanırken, doku içinde Anjiyotensin II üretiminin devam edebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, LVAD implantasyonu yapılan hastalarda postoperatif dönemde renin ve aldosteron düzeylerinin zaman içerisindeki seyri değerlendirilmiş; bu hormonların postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Welp ve ark.'nın çalışması ise pulsatil ve non-pulsatil LVAD sistemlerinin RAAS (Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi) üzerindeki etkilerini moleküler düzeyde karşılaştırmıştır (268).

Non-pulsatil LVAD'larda renin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Post-op 1. gün renin düzeyi: 10.41 (6.96–15.72) ng/L (medyan), postop 1. ayda ise 5.52 (1.91–10.84) ng/L.

5.3. Prokalsitonin

Çalışmamızda, preoperatif ve post-op 1. ay prokalsitonin düzeyleri, iskemik SVO varlığı ile anlamlı ilişkili bulunmuştur ($p=0,020$ ve $p=0,035$). Schlöglhofer çalışmasında prokalsitonin değerlendirilmese de, CRP ve lökosit düzeylerinin RHF için anlamlı prediktörler olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular, sistemik inflamasyonun post-LVAD komplikasyonlarındaki rolünü desteklemektedir.

Messmann çalışması, kronik kalp yetmezliği hastalarında GRK2, β -arrestin, ERK, p38 ve Akt seviyelerinin yükseldiğini, LVAD sonrası GRK2 ve β -arrestin'in azaldığını, p-p38 ve p-JNK'nin ise arttığını göstermektedir (267). Bu durum, çalışmamızda gözlenen prokalsitonin artışı ve inflamasyonla ilişkili komplikasyonlar ile moleküler düzeydeki inflamatuvar stres yanıtının örtüştüğünü

düşündürmektedir. Özellikle β -arrestin-2'nin aşırı aktivasyonu, patolojik sinyal iletimine katkı sağlayabilir.

Hennig ve arkadaşları, LVAD implantasyonu sonrası sağ ventrikül yetersizliği (RVF) gelişimini öngörmede prokalsitonin, NT-proBNP, big endotelin-1 ve neopterin düzeylerinin prognostik değer taşıdığını ileri sürmüşlerdir (268). Çalışmamızda elde edilen biyomarker verileriyle bu bulgular arasında belirgin benzerlikler ve bazı ayırt edici farklılıklar gözlenmiştir.

Hennig ve ark.'nın çalışmasında RVF gelişen hastalarda prokalsitonin düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur (0.322 vs. 0.106 ng/mL, $p=0.048$) (268).

Çalışmamızda iskemik SVO gelişen hastalarda prokalsitonin düzeyleri preoperatif ve postoperatif 1. ayda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.020$ ve $p=0.035$).

Her iki çalışma da prokalsitonini yalnızca enfeksiyon göstergesi olarak değil, aynı zamanda kardiyak disfonksiyonun sistemik inflamatuvar eşlikçisi olarak değerlendirmektedir. Bu, prokalsitoninin LVAD sonrası komplikasyon risk değerlendirmesinde kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Her iki çalışmada da prokalsitonin ve NT-proBNP düzeylerinin komplikasyonlarla ilişkili olduğu görülmektedir.

Prokalsitonin, RVF dahil olmak üzere çoklu komplikasyonların biyokimyasal belirteci olabilir. Aldosteronun ise özellikle kanama riski ve volüm regülasyonu bağlamında prospektif değer taşıdığı ileri sürülebilir.

Çalışmamızda prokalsitonin düzeyleri postop 1. günde anlamlı artmış (medyan: 1,86 ng/mL) ve iskemik SVO ile ilişkilendirilmiştir ($p=0.020$). 1. ayda ise değer normal sınırlara dönmüştür.

Her iki çalışma da inflamasyonun LVAD sonrası komplikasyonlara katkısını vurgulamaktadır. Prokalsitonin bu bağlamda önemli ve erken değişen bir biyobelirteç olarak ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızın biyomarker temelli bulguları, Holzhauser ve ark.'nın ileri evre kalp yetersizliği için sunduğu moleküler temelli literatürle belirli açılardan uyumludur (269). Özellikle prokalsitonin gibi inflamatuvar belirteçlerin nörolojik komplikasyonlarla ilişkisi ve NT-proBNP'nin zamansal düşüş eğilimi, literatürde bildirilen eğilimleri desteklemektedir.

Çalışmamızda, LVAD implantasyonu yapılan hastalarda prokalsitonin düzeylerinin preoperatif ve postoperatif dönemlerdeki değişimi değerlendirilmiş, özellikle iskemik serebrovasküler olaylar (SVO) gibi komplikasyonlarla olan ilişkisi analiz edilmiştir. Banach ve ark.'nın kronik kalp yetersizliği (HFrEF) hastalarında yürüttüğü çalışma ise, PCT'nin uzun dönem mortalite üzerindeki etkisini inceleyerek önemli katkılar sunmaktadır (270).

5.4. NT-proBNP

Çalışmamızda NT-proBNP düzeyleri postop 1. gün anlamlı şekilde yükselmiş, 1. ayda düşme eğilimi göstermiştir. Ancak komplikasyonlarla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

NT-proBNP her ne kadar kalp yetmezliğinde duyarlı bir biyobelirteç olsa da çalışmamızda komplikasyon tahmini açısından sınırlı öngörü gücü göstermiştir. Bu fark, Hennig çalışmasındaki RVF odaklı analiz ile çalışmamızdaki morbidite çeşitliliğinden kaynaklanabilir.

Hennig ve ark.'nın çalışmasında RVF gelişenlerde NT-proBNP düzeyi anlamlı yüksektir (17.174 vs. 6.322 pg/mL, $p=0.032$) (271).

Her iki çalışmada da prokalsitonin ve NT-proBNP düzeylerinin komplikasyonlarla ilişkili olduğu görülmektedir.

Holzhauser ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; LVAD sonrası NT-proBNP düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü, ancak seviyelerin sıklıkla normalin üzerinde kaldığı bildirilmiştir. NT-proBNP'nin, LVAD sonrası mutlak düzeyinden çok, zaman içindeki değişim oranının daha anlamlı olabileceği vurgulanmıştır (269).

Çalışmamızda preoperatif NT-proBNP medyanı 1551 pg/mL iken, postop 1. günde belirgin artış (medyan: 5801 pg/mL), 1. ayda ise düşüş (2460 pg/mL) gözlenmiştir. Bu dalgalanma hemodinamik yüklenmeye bağlı olabilir, ancak morbiditeyle anlamlı ilişkili bulunmamıştır.

Holzhauser'in vurguladığı gibi, NT-proBNP düzeyleri tek başına çıkarım yapmak için yetersiz olabilir. Tez bulguları da, bu parametrenin komplikasyon tahmini açısından sınırlı değer taşıdığını destekler niteliktedir.

5.5. von Willebrand Faktör

von Willebrand Faktörü (VWF), endotelyal disfonksiyon ve hemorajik komplikasyonların önemli bir biyobelirteci olarak LVAD implantasyonu sonrası dönemde dikkatle incelenmektedir. Sürekli akış sağlayan LVAD sistemleri, shear stress etkisiyle VWF multimerlerinin parçalanmasına yol açarak edinilmiş von Willebrand Sendromu (aVWS) gelişimini tetikleyebilir.

Çalışmamızda, VWF düzeyleri preoperatif dönemde 185,4 (160,8–242,2) iken, postoperatif 1. günde belirgin artış göstererek 242,95 (206–334,5) seviyesine ulaşmıştır. Bu artış, ameliyat sonrası akut faz yanıtı ve endotelyal stresin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak postoperatif 1. ayda VWF düzeyleri tekrar düşüş göstererek 167,1 (143,9–230,1) seviyesine gerilemiştir. Bu dalgalanma, endotelyal stresin geçici niteliğini ve muhtemelen shear stress'in zamanla VWF tüketimine yol açtığını göstermektedir.

Bu bulgular, Uriel ve ark.'nın (2010) çalışması ile karşılaştırıldığında anlam kazanmaktadır. Söz konusu çalışmada, sürekli akışlı LVAD cihazları sonrasında VWF multimerlerinin bozulduğu ve aVWS gelişiminin gastrointestinal sistem kanamalarıyla doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (272). Çalışmamızda multimer analizi yapılmamakla birlikte, elde edilen kantitatif değerler ve zaman içindeki değişim, fonksiyonel analiz ihtiyacını ortaya koymaktadır. Ayrıca, postoperatif kanama revizyonu oranı %27,3 olarak bildirilmiştir.

Benzer şekilde Geisen ve arkadaşları da, sürekli akışlı LVAD kullanıcılarında yüksek molekül ağırlıklı VWF multimerlerinin kaybına ve aVWS gelişimine dikkat çekmişlerdir (273). Bu durum, sadece VWF düzeylerinin ölçülmesinin yeterli olmadığını, multimer yapısının da analiz edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Tez çalışmasında kanama komplikasyonları VWF düzeyleriyle korele edilmemiştir; ancak literatürle karşılaştırıldığında bu ilişkinin ileri çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Sonuç olarak; VWF düzeylerindeki postoperatif değişiklikler, LVAD sonrası endotelyal yanıtın ve hemostatik dengenin hassas göstergeleri arasında yer almaktadır. Ancak, yalnızca kantitatif verilerle sınırlı kalmak yerine, multimer analizi ve fonksiyonel testlerle desteklenen ileri değerlendirmeler, bu biyobelirtecini klinik anlamını daha güçlü şekilde ortaya koyacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu tez kapsamında yürütülen prospektif gözlemsel çalışma, LVAD implantasyonu yapılan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında belirli biyomoleküler belirteçlerin zaman içerisindeki dinamiklerini analiz ederek bu belirteçlerin klinik sonuçlarla olan ilişkilerini ortaya koymayı amaçlamıştır. Elde edilen bulgular, özellikle aldosteron düzeylerinin postoperatif dönemde gelişen önemli morbiditeler —post operatif perikardiyal efüzyon, iskemik serebrovasküler olay (SVO) ve IABP gereksinimi— ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu durum, aldosteronun sadece bir hormonal parametre olarak değil, aynı zamanda potansiyel bir prognostik biyobelirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

İleri evre kalp yetmezliği nedeniyle sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implante edilen hastalarda, ekokardiyografik parametreler (mitral ve triküspit yetmezlik dereceleri, ejeksiyon fraksiyonu, pulmoner arter basıncı, TAPSE) ile biyomoleküler belirteçler (renin, aldosteron, prokalsitonin, N-terminal Pro-BNP, Von Willebrand faktör) arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, mitral yetmezlik ile postoperatif pro-BNP ve renin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandığını, buna karşın VWF ve aldosteron düzeyleri ile negatif korelasyonlar bulunduğunu ortaya koymuştur. Triküspit yetmezlik derecesi ile aldosteron ve VWF arasında benzer yönde zayıf negatif ilişkiler saptanmıştır.

Pulmoner arter basıncının, özellikle postoperatif dönemde artmış prokalsitonin, aldosteron ve pro-BNP düzeyleri ile pozitif yönde ilişkili olması, hemodinamik yüklenmenin nörohormonal ve inflamatuvar yanıtlarla yakından bağlantılı olduğunu göstermektedir. TAPSE değeri ile biyomarkerlar arasındaki negatif korelasyonlar, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca biyomoleküller arasında, özellikle prokalsitonin ile pro-BNP arasındaki güçlü korelasyon, inflamatuvar ve hemodinamik süreçlerin ortak bir patofizyolojik ekseninde seyrettiğini desteklemektedir.

Prokalsitonin, Pro-BNP ve von Willebrand faktör düzeylerinde gözlenen değişiklikler ise ameliyat sonrası inflamatuvar yanıt, hemodinamik yüklenme ve endotelial stresin biyokimyasal izdüşümleri olarak değerlendirilmiş; ancak bu parametrelerin morbidite öngörüsü açısından sınırlı duyarlılığa sahip olduğu

bulunmuştur. Özellikle prokalsitonin düzeylerinin iskemik SVO ile preoperatif ve postoperatif 1. ayda anlamlı şekilde ilişkili olması, bu parametrenin nöroinflamatuvar süreçleri yansıtmaya potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın önemli sınırlılıkları arasında küçük örneklem büyüklüğü, tek merkezli yapısı ve uzun dönem sonuçların değerlendirilememiş olması yer almaktadır. Bu faktörler göz önüne alındığında, bu biyobelirteçlerin prediktif ve prognostik gücünün daha sağlıklı şekilde yorumlanabilmesi için çok merkezli, daha geniş hasta gruplarında ve uzun dönem takip verileriyle desteklenmiş çalışmalar gereklidir.

Sonuç olarak; bu tez çalışması, LVAD uygulanan hastalarda biyomarker temelli izlem stratejilerinin komplikasyon öngörüsüne katkı sağlayabileceğini ve kişiselleştirilmiş hasta yönetimi süreçlerine biyokimyasal bir temel oluşturabileceğini göstermiştir. Özellikle aldosteron düzeylerinin, multidisipliner klinik karar algoritmalarında yer alabilecek potansiyel bir biyobelirteç olarak daha kapsamlı şekilde araştırılması önerilmektedir.

7. ÖZET

Son Dönem Kalp Yetmezliğinde Ventrikül Destek Cihazı İmplant Edilmiş Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Biyomolekül Düzeylerinin Mortalite ve Morbitideye Etkisi

Amaç: Kalp yetmezliği, yapısal ya da fonksiyonel kalp bozukluklarına bağlı olarak gelişen, çeşitli semptomlarla seyreden komplike bir klinik sendromdur. Son dönem kalp yetmezliği tedavisinde sol ventrikül destek cihazları (LVAD), yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu cihazların kullanımı, hemodinamik ve biyomoleküller düzeyde önemli değişikliklere neden olmakta; RAAS aktivasyonu, inflamatuvar belirteçlerde artış ve endotelial stres gibi süreçlerin başlamasına neden olmaktadır.

Bu çalışma, LVAD implantasyonu yapılan hastalarda renin, aldosteron, prokalsitonin, Pro-BNP ve von Willebrand faktör (vWF) gibi biyomoleküllerin preoperatif ve postoperatif düzeylerini zamansal olarak değerlendirmeyi; bu değişimlerin post operatif efüzyon, SVO ve IABP ihtiyacı gibi komplikasyonlarla ilişkisini analiz etmeyi amaçlamaktadır. Amaç, biyomolekül temelli izleme komplikasyonların öngörülebilirliğini artırmak ve hasta yönetimini kişiselleştirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışma, 2022–2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda HeartMate HVAD sistemi implante edilen 22 hastayı kapsamaktadır. Tüm hastalardan yazılı onam alınmış ve çalışma, 30.01.2025 tarihli etik kurul onayı ile yürütülmüştür. Klinik ve biyokimyasal veriler hastane bilgi sistemlerinden ve hasta anamnezlerinden elde edilmiştir.

Çalışmada renin, aldosteron, prokalsitonin, NT-proBNP ve von Willebrand faktör (VWF) düzeyleri; preoperatif, postoperatif 1. gün ve 1. ayda olmak üzere üç zaman noktasında değerlendirilmiştir. Ayrıca hemogram, CRP, INR, albümin, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri analiz edilmiştir. Biyomolekül değişimleri ile postoperatif komplikasyonlar arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma, Akdeniz Üniversitesi'nde sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implante edilen 22 hasta üzerinde yapılmış olup, hastaların biyomolekül düzeylerindeki değişimlerin postoperatif komplikasyonlarla olan ilişkisini istatistiksel olarak değerlendirmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %90,9'u erkek olup, ortalama yaş $52,23 \pm 11,2$ yıldır. Etiyolojik olarak hastaların %50'sinde dilate kardiyomiyopati (DKMP), %50'sinde ise iskemik kardiyomiyopati (IKMP) saptanmıştır. Sigara kullanımı %81,8, diyabet %40,9 ve hipertansiyon %36,4 oranında görülmüştür.

Mitral yetmezlik ile postoperatif pro-BNP ve renin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar saptandığını, buna karşın VWF ve aldosteron düzeyleri ile negatif korelasyonlar bulunduğunu ortaya konmuştur. Triküspit yetmezlik derecesi ile aldosteron ve VWF arasında benzer yönde zayıf negatif ilişkiler saptanmıştır.

Pulmoner arter basıncının, özellikle postoperatif dönemde artmış prokalsitonin, aldosteron ve pro-BNP düzeyleri ile pozitif yönde ilişkili olması, hemodinamik yüklenmenin nörohormonal ve inflamatuvar yanıtlarla yakından bağlantılı olduğunu göstermektedir. TAPSE değeri ile biyomarkerlar arasındaki negatif korelasyonlar, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunun sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Ayrıca biyomoleküller arasında, özellikle prokalsitonin ile pro-BNP arasındaki güçlü korelasyon, inflamatuvar ve hemodinamik süreçlerin ortak bir patofizyolojik ekseninde seyrettiğini desteklemektedir.

Preoperatif olarak ölçülen biyobelirteçlerden ortalama ejeksiyon fraksiyonu %20,5, von Willebrand faktör (vWF) $201,6 \pm 54,49$, Pro-BNP $3123,91 \pm 4400,72$, Renin $9,86 \pm 6,91$ ve Aldosteron $52,82 \pm 40,42$ olarak bulunmuştur. Postoperatif 1. günde Pro-BNP ve vWF düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiş olup (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,004$), Prokalsitonin düzeylerinde ise keskin bir artış meydana gelmiştir ($p<0,001$). Postoperatif 1. ayda prokalsitonin düzeyi normale dönerken ($p=0,031$), vWF düzeyleri başlangıç seviyelerine yaklaşmış; Pro-BNP ise yüksek seyretmeye devam etmiştir.

İncelenen komplikasyonlar arasında post operatif perikardiyal efüzyon (%50), iskemik serebrovasküler olay (%36,4), gastrointestinal kanama (%36,4), sağ ventrikül yetmezliği (%45,5), ECMO gereksinimi (%4,5) ve intraaortik balon

pompası (IABP) ihtiyacı (%27,3) yer almaktadır. Lojistik regresyon analizine göre vWF ve prokalsitonin düzey farklarının kanama revizyonu ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır. İskemik SVO ile postoperatif vWF artışı arasında zayıf düzeyde bir ilişki ($p=0,089$) saptanmış, ancak bu istatistiksel anlamlılık düzeyinin altında kalmıştır. Gastrointestinal kanama ve sağ ventrikül yetmezliği ile vWF düzey değişimleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. ECMO ve IABP uygulamaları ile de vWF düzey farkları arasında anlamlı bir etki gözlenmemiştir. LVAD implantasyonu sonrası vWF düzeylerinde belirgin fakat geçici bir artış izlenmiş; buna karşın bu değişimlerin postoperatif komplikasyonlarla olan istatistiksel ilişkisi sınırlı bulunmuştur. Pro-BNP ve Prokalsitonin gibi biyobelirteçlerdeki değişimlerin ise postoperatif klinik seyri yansıtmada daha belirgin rol oynayabileceği değerlendirilmektedir.

Sonuç: Bu tez çalışmasında, ileri evre kalp yetmezliği nedeniyle LVAD implantasyonu yapılan hastalarda belirli biyomoleküllerin zamana bağlı değişimi ve klinik komplikasyonlarla ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular, özellikle aldosteron düzeylerinin postoperatif morbiditeler (post operatif perikardiyal efüzyon, iskemik SVO, IABP gereksinimi) ile anlamlı ilişkili olduğunu ve bu belirtecin potansiyel bir prognostik biyomarker olarak değerlendirilebileceğini göstermiştir.

Prokalsitonin, Pro-BNP ve von Willebrand faktör düzeylerindeki değişimler; inflamatuvar yanıt, hemodinamik yüklenme ve endotelial stresin biyokimyasal yansımaları olarak yorumlanmış, ancak bu parametrelerin komplikasyon öngörüsünde sınırlı duyarlılığa sahip olduğu belirlenmiştir.

Çalışmanın küçük örneklem büyüklüğü ve tek merkezli yapısı gibi sınırlamaları dikkate alındığında, biyomoleküllerin klinik karar süreçlerindeki rolünün daha net belirlenebilmesi için daha geniş, çok merkezli ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genel olarak çalışma, biyomarker temelli izlem stratejilerinin LVAD hastalarında komplikasyon öngörüsünü güçlendirebileceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Sol Ventrikül Destek Cihazı (LVAD), Kalp Yetmezliği, Biyomoleküller, Aldosteron, Prokalsitonin, von Willebrand Faktör, Pro-Bnp, Renin, Postoperatif Komplikasyonlar, Prognostik Değerlendirme

8. ABSTRACT

The Impact of Preoperative and Postoperative Biomolecular Levels on Mortality and Morbidity in Patients Implanted with Ventricular Assist Devices for End-Stage Heart Failure

Objective: Heart failure is a complex clinical syndrome characterized by various symptoms that develop due to structural or functional cardiac abnormalities. Left ventricular assist devices (LVADs) are widely used in the treatment of end-stage heart failure to prolong survival and improve quality of life. However, their use leads to significant hemodynamic and biomolecular changes, including activation of the RAAS, increased inflammatory markers, and endothelial stress.

This study aimed to evaluate the temporal changes in pre- and postoperative levels of biomolecules such as renin, aldosterone, procalcitonin, Pro-BNP, and von Willebrand factor (vWF) in patients undergoing LVAD implantation. It also analyzed the associations of these changes with complications such as postoperative pericardial effusion, stroke, and intra-aortic balloon pump (IABP) requirement. The ultimate goal was to enhance the predictability of complications through biomolecular monitoring and promote personalized patient management.

Methods: The study included 22 patients who received the HeartMate HVAD system between 2022 and 2024 at Akdeniz University, Department of Cardiovascular Surgery. Written informed consent was obtained from all patients, and the study was approved by the institutional ethics committee on 30.01.2025. Clinical and biochemical data were retrieved from hospital records and patient interviews.

Renin, aldosterone, procalcitonin, NT-proBNP, and vWF levels were assessed at three time points: preoperative, postoperative day 1, and postoperative month 1. Additional laboratory tests included complete blood count, CRP, INR, albumin, liver and kidney function tests, and electrolytes. The relationships between biomolecular changes and postoperative complications were analyzed statistically.

Results: The study evaluated 22 LVAD-implanted patients. The mean age was 52.23 ± 11.2 years, with 90.9% being male. The etiology was equally distributed

between dilated and ischemic cardiomyopathy. Smoking was reported by 81.8% of patients, while diabetes and hypertension were present in 40.9% and 36.4%, respectively.

Significant positive correlations were identified between mitral regurgitation and postoperative pro-BNP and renin levels, whereas negative correlations were observed with VWF and aldosterone levels. Similarly, tricuspid regurgitation was found to be weakly negatively correlated with aldosterone and VWF levels.

Pulmonary artery pressure was positively associated with elevated levels of procalcitonin, aldosterone, and pro-BNP, particularly in the postoperative period, suggesting a close link between hemodynamic overload and neurohormonal as well as inflammatory responses. The negative correlations observed between TAPSE values and biomarkers indicate that right ventricular dysfunction may be associated with systemic inflammation and endothelial dysfunction. Furthermore, the strong correlation between procalcitonin and pro-BNP levels supports the hypothesis that inflammatory and hemodynamic processes progress along a shared pathophysiological axis.

Preoperative mean values included EF: 20.5%, vWF: 201.6 ± 54.49 , Pro-BNP: 3123.91 ± 4400.72 , Renin: 9.86 ± 6.91 , and Aldosterone: 52.82 ± 40.42 . Significant increases were observed in Pro-BNP and vWF levels on postoperative day 1 ($p=0.001$ and $p=0.004$, respectively), with a sharp rise in procalcitonin levels ($p<0.001$). By postoperative month 1, procalcitonin levels returned to baseline ($p=0.031$), vWF decreased to near baseline levels, while Pro-BNP remained elevated.

Observed complications included postoperative pericardial effusion (50%), ischemic stroke (36.4%), gastrointestinal bleeding (36.4%), right heart failure (45.5%), ECMO requirement (4.5%), and IABP use (27.3%). Logistic regression showed no significant association between vWF or procalcitonin changes and bleeding revision. A weak correlation was found between vWF and stroke ($p=0.089$), while no significant associations were observed for other complications. Although vWF levels increased temporarily post-LVAD implantation, they normalized within one month.

Conclusion: This thesis demonstrated that certain biomolecular markers undergo significant changes after LVAD implantation and that aldosterone, in particular, may serve as a prognostic marker for complications such as postoperative pericardial effusion, stroke, and IABP requirement. While vWF and procalcitonin reflect inflammatory and endothelial stress responses, their predictive power remains limited. Due to the small sample size and single-center design, larger, multicenter, and long-term studies are needed to validate the clinical applicability of these findings.

Key Words: Left Ventricular Assist Device (LVAD), Heart Failure, Biomolecules, Aldosterone, Procalcitonin, von Willebrand Factor, Pro-BNP, Renin, Postoperative Complications, Prognostic Assessment

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. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10(10): 933-89. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.08.005
3. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, et al. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(8): 795-800, 821-2. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.08.002
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(3): 344-50. doi: 10.1001/jama.292.3.344
7. Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, Mareev V, Kavaliuniene 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. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012; 40(4): 298-308. doi: 10.5543/tkda.2012.65031
9. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J* 2001; 22(3): 192-5. doi: 10.1053/euhj.2000.2393
10. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990; 120(6 Pt 2): 1538-40. doi: 10.1016/0002-8703(90)90055-3

11. Braunwald E. Normal and abnormal myocardial function. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw Hill 1998; 1297.
12. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91(10): 2504-7. doi: 10.1161/01.cir.91.10.2504
13. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 2007-18. doi: 10.1056/NEJMra021498
14. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69(5): 1185-95. doi: 10.1161/01.res.69.5.1185
15. Eugene Braunwald. Examination of the Patient, Chapter 7 The History, Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005: page: 75.
16. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper 4th G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85(2): 790-804. doi: 10.1161/01.cir.85.2.790
17. 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
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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

23. 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
24. 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>
25. 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
26. 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
27. 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
28. Sayer G, Semigran MJ. Acute and Chronic Right Ventricular Failure. In: Eisen H, editor. *Heart Failure*. 1st ed. London: Springer- Verlag 2017; 65-84.
29. 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
30. Micheal R. Bristow, *Management of Heart Failure. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Braunwald, Zipes, Libby, Sixth edition. 2001, page: 640.
31. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. *Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th edition. Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia W.B. Saunders Company 2005: 539-68.
32. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, Segal BL, Kane SA. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with

- left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(2 Pt 1): 417-20. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80068-0
33. 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
 34. 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
 35. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75(4): 220- 3. doi: 10.1016/0002-9149(95)80023-1
 36. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75(7): 460-4. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80581-5
 37. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *QJ Med* 1993; 86: 255-61.
 38. ESC Guidelines: Authors/Task Force Members, Swedberg K Writing Committee: Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(11): 1115-40.
 39. Choi H-M, Park M-S, Youn J-C. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med* 2019; 34(1): 11-43. doi: 10.3904/kjim.2018.428
 40. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, Domanski MJ. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(5): 1074-80. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00019-3
 41. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 642-8. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.049

42. Setoguchi S, Nohria A, Rassen JA, Stevenson LW, Schneeweiss S. Maximum potential benefit of implantable defibrillators in preventing sudden death after hospital admission because of heart failure. *CMAJ* 2009; 180(6): 611-6. doi: 10.1503/cmaj.080769
43. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JG, et al. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. *Circulation* 2007; 116(4): 392-8. doi: 10.1161/circulationaha.106.687103
44. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Midregion pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(19): 2062-76. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.025
45. 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
46. 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
47. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319(7): 385-92. doi: 10.1056/NEJM198808183190701
48. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Fosbol EL, et al. Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169(2): 141-9. doi: 10.1001/archinternmed.2008.525
49. Figulla HR, Gietzen F, Zeymer U, Raiber M, Hegselmann J, Soballa R, et al. Diltiazem improves cardiac function and exercise capacity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Results of the Diltiazem in Dilated Cardiomyopathy Trial. *Circulation* 1996; 94(3): 346-52. doi: 10.1161/01.cir.94.3.346
50. 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.
51. 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
52. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023
 53. 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
 54. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1994; 88(1): 107-15. doi: 10.1161/01.cir.88.1.107
 55. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm 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 J Heart Fail* 2012; 33(14): 1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
 56. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011; 32(7): 799-809. doi: 10.1093/eurheartj/ehq481
 57. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010; 31(7): 794-805. doi: 10.1093/eurheartj/ehp586
 58. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(15): 1407-24. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.094
 59. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med* 2008; 359(22): 2324-36. doi: 10.1056/NEJMoa0806576
 60. American Heart Association. Treatment Options for Heart Failure. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/treatment-options-for-heart-failure>
 61. American Heart Association. Lifestyle Changes for Heart Failure. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/treatment-options-for-heart-failure/lifestyle-changes-for-heart-failure>,

62. American Heart Association. Medications Used to Treat Heart Failure. <https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/treatment-options-for-heart-failure/medications-used-to-treat-heart-failure>,
63. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362(986): 772-6. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14284-5
64. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349(20): 1893-906. doi: 10.1056/NEJMoa032292
65. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82(2): 149-58. doi: 10.1016/s0167-5273(01)00600-3
66. McMurray JJ, 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 J Heart Fail* 2012; 14(8): 803-69. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105
67. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376(9744): 875-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1
68. Kersten JR, Montgomery MW, Pagel PS, Warltier DC. Levosimendan, a new positive inotropic drug, decreases myocardial infarct size via activation of K(ATP) channels. *Anesth Analg* 2000; 90(1): 5-11. doi: 10.1097/00000539-200001000-00003
69. 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
70. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(2): 1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303
71. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes

- with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383(15): 1413-24. doi: 10.1056/NEJMoa2022190
72. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Ofstad AP, Pfarr E, Jamal W, Packer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396(10254): 819-29. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31824-9
 73. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, Giannetti N, et al; EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021; 42(13): 1203-12. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1007
 74. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020; 142(11): 1040-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047077
 75. 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.
 76. McAlister FA, Ezekowitz J, Dryden DM, Hooton N, Vandermeer B, Friesen C, et al. Cardiac resynchronization therapy and implantable cardiac defibrillators in left ventricular systolic dysfunction. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007; 152: 1-199. PMID: 17764218
 77. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, Anand I, Olivari MT, Kraemer M, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients with Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(11): 2043-6. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.098
 78. Costanzo MR, Saltzberg MT, Jessup M, Teerlink JR, Sobotka PA; UNLOAD. Ultrafiltration Versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure I. Ultrafiltration is associated with fewer rehospitalizations than continuous diuretic infusion in patients with decompensated heart failure: results from UNLOAD. *J Card Fail* 2010; 16(4): 277-84. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.12.009
 79. 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

80. 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
81. 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
82. Küçükaksu S. Hedef Tedavi; Cerrahi: Ventriküler yardımcı cihazlar ve total yapay kalp. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi* 2008; 1-2: 12-34.
83. Carrel A, Lindbergh CA. The culture of whole organs. *Science* 1935; 81(2112): 621–3. doi: 10.1126/science.81.2112.621
84. Gibbon Jr JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37(3): 171-85. PMID: 13154149
85. 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. PMID: 14261875
86. 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
87. 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
88. 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
89. 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
90. 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.
91. 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

92. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotropic cardiac prothesis for the staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24(5): 723-30. doi: 10.1016/0002-9149(69)90460-3
93. 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): 36-42.
94. 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
95. 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.
96. 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; sayfa 15.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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
102. 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

103. 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)91174-1
104. 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
105. 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
106. 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
107. 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
108. Rose EA, Gelijns 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
109. 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
110. 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
111. Siegenthaler MP, Frazier OH, Beyersdorf F, Martin J, Laks H, Elefteriades J, et al. Mechanical reliability of the Jarvik 2000 Heart. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(5): 1758-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.12.013
112. 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
113. 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
114. 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
 115. 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
 116. 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
 117. 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.
 118. 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
 119. 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
 120. 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
 121. 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
 122. 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>
123. 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
 124. 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
 125. 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
 126. 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
 127. 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
 128. 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
 129. 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
 130. 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

131. 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
132. 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
133. 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
134. 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.
135. 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
136. 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
137. Chen JM, DeRose JJ, Slater JP, Spanier TB, Dewey TM, Catanese KA, et al. Improved survival rates support left ventricular assist device implantation early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7): 1903-8. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00132-1
138. Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M, Oliva F, Andreuzzi B, Paolucci M, et al. Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(8 Suppl): 83-8. PMID: 10962266
139. Fasseas R, Kutalek SR, Samuels FL, Holmes EC, Samuels LE. Ventricular assist device support for management of sustained ventricular arrhythmias. *Tex Heart Inst J* 2002; 29(1): 33-6. PMID: 11995847
140. Chen JM, Spanier TB, Gonzalez JJ, Marelli D, Flannery MA, Tector KA, et al. Improved survival in patients with acute myocarditis using external pulsatile mechanical ventricular assistance. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(4): 351-7. doi: 10.1016/s1053-2498(98)00054-0

141. Grimm JC, Magruder JT, Kemp CD, Shah AS. Late Complications Following Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *Front Surg* 2015; 2: 42. doi: 10.3389/fsurg.2015.00042
142. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, Frazier OH, 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
143. Akhter SA, Badami A, Murray M, Kohmoto T, Lozonschi L, Osaki S, et al. Hospital Readmissions After Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Incidence, Causes, and Cost Analysis. *Ann Thorac Surg* 2015; 100(3): 884-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.03.010
144. Bunte MC, Blackstone EH, Thuita L, Fowler J, Joseph L, Ozaki A, et al. Major bleeding during HeartMate II support. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(23): 2188-96. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.089
145. Pac M, Akçevin A, Aykut Aka S, Büket S, Sarıoğlu T. Yapay Kalp ve Kalp Destek Cihazları, in *Kalp ve Damar Cerrahisi*. 2013 Nobel Kitabevi, Ankara.
146. Kilic A, Acker MA, Atluri P. Dealing with surgical left ventricular assist device complications. *J Thorac Dis* 2015; 7(12): 2158-64. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.64
147. Kormos RL, Teuteberg JJ, Pagani FD, Russell SD, John R, Miller LW, Massey T, et al. Right ventricular failure in patients with the HeartMate II continuous-flow left ventricular assist device: incidence, risk factors, and effect on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139(5): 1316-24. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.020
148. Kucukaksu S, Ergenoglu MU, Yildiz CE, Yerebakkan H, Sayin MM, Degertekin M. High-risk left main coronary artery bypass surgery supported by the Impella Recover LP 2.5 assist device: an alternative insertion technique. *Heart Surg Forum* 2009; 12(6): E324-6. doi: 10.1532/HSF98.20091076
149. Delius R, Anderson H, Schumacher R, Shapiro M, Otsu T, Toft K, et al. Venovenous compares favorably with venoarterial access for extracorporeal membrane oxygenation in neonatal respiratory failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106(2): 329-38. PMID: 8341073
150. Smedira NG, Wudel JH, Hlozek CC, Cosgrove 3rd DM, McCarthy PM. Venovenous extracorporeal life support for patients after cardiectomy. *ASAIO J* 1997; 43(5): M444-6. PMID: 9360080

151. Willms DC, Atkins PJ, Dembitsky WR, Jaski BE, Gocka I. Analysis of clinical trends in a program of emergent ECLS for cardiovascular collapse. *ASAIO J*, 1997; 43(1): 65-8. PMID: 9116356
152. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86(2): 133-8. doi: 10.7326/0003-4819-86-2-133
153. Phillips SJ, Zeff RH, Kongtaworn C, Skinner JR, Toon RS, Grignon A, et al. Percutaneous cardiopulmonary bypass: Application and indication for use. *Ann Thorac Surg* 1989; 47(1): 121-3. doi: 10.1016/0003-4975(89)90252-x
154. Boyle AJ, Russell SD, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Moazami N, Pagani FD, et al. Low thromboembolism and pump thrombosis with the HeartMate II left ventricular assist device: analysis of outpatient anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(9): 881-7. doi: 10.1016/j.healun.2009.05.018
155. 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
156. Xia Y, Stern D, Friedmann, Goldstein D. Preoperative atrial fibrillation may not increase thromboembolic events in left ventricular assist device recipients on midterm follow-up. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(7): 906-12. doi: 10.1016/j.healun.2016.03.003
157. Starling RC, Moazami N, Silvestry SC, Ewald G, 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
158. 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
159. Maltais S, Kilic A, Nathan S, Keebler M, Emani S, Ransom J, et al. PREVENTion of HeartMate II Pump Thrombosis Through Clinical Management: The PREVENT multi-center study. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36(1): 1-12. doi: 10.1016/j.healun.2016.10.001
160. Deo SV, Sharma V, Cho YH, Shah IK, Park SJ. De novo aortic insufficiency during long-term support on a left ventricular assist device: a systematic review and meta-analysis. *ASAIO J* 2014; 60(2): 183-8. doi: 10.1097/MAT.0000000000000042
161. Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H et al. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a

- long-term implantable left ventricular assist system. *Ann Surg* 1995; 222(3): 327–36, disc: 336-8. doi: 10.1097/00000658-199509000-00010
162. Itescu S, John R. Interactions between the recipient immune system and the left ventricular assist device surface: immunological and clinical implications. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(6 Suppl): S58-65. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00480-6
 163. John R, Lietz K, Schuster M, Naka Y, Rao V, Mancini DM, et al. Immunologic sensitization in recipients of left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(3): 578-91. doi: 10.1067/mtc.2003.30
 164. Han JJ, Acker MA, Atluri P. Left Ventricular Assist Devices. *Circulation* 2018; 138(24): 2841–51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035566
 165. Mehra MR. The burden of haemocompatibility with left ventricular assist systems: A complex weave. *Eur Heart J* 2019; 40(8): 673–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehx036
 166. Pagani FD. Right Heart Failure After Left Ventricular Assist Device Placement: Medical and Surgical Management Considerations. *Cardiol Clin* 2020; 38(2): 227–38. doi: 10.1016/j.ccl.2020.01.005
 167. İlerigelen B. Kalp Yetersizliği Tanısında BNP. TKD KYÇG Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bulteni 2008; 1(1). <https://tkd.org.tr/KYBulteni/?makale=6>
 168. Luchner A, Stevens TL, Borgeson DD, Redfield M, Wei CM, et al. Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998; 274(5): H1684-9. doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.5.H1684
 169. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105(5): 595-601. doi: 10.1161/hc0502.103010
 170. Cam N, Vural M. Kalp Yetersizliği Tanı Tedavi ve Prognozunun Belirlenmesinde B-Tipi Natriüretik Peptidin Yeri. *Türk Kardiyol Dern* 2003; 31(8): 458-65.
 171. Cardarelli R, Lumicao Jr TG. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16(4): 327-33. doi: 10.3122/jabfm.16.4.327
 172. Maisel AS, Duran JM, Wettersten N. Natriuretic Peptides in Heart Failure: Atrial and B-type Natriuretic Peptides. *Heart Fail Clin* 2018; 14(1): 13-25. doi: 10.1016/j.hfc.2017.08.002

173. Zabarovskaja S, Hage C, Linde C, Daubert JC, Donal E, Gabrielsen A, et al. Adaptive cardiovascular hormones in a spectrum of heart failure phenotypes. *Int J Cardiol* 2015; 189: 6–11. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.381
174. Milting H, Banayosy AE, Kassner A, Fey O, Sarnowski P, Arusoglu L, et al. The time course of natriuretic hormones as plasma markers of myocardial recovery in heart transplant candidates during ventricular assist device support reveals differences among device types. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(9): 949–55. doi: 10.1016/s1053-2498(01)00289-3
175. Wagner FD, Buz S, Zais H, Stasch JP, Hetzer R, Hoher B. Humoral and hemodynamic responses after left ventricular assist device implantation and heart transplantation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006; 231: 861–4. PMID: 16741013
176. Knudsen MSS, Eismark F, Goetze JP, Gustafsson F, Wolsk E. The contribution of cardiac and extracardiac factors to NT-proBNP concentrations in patients with advanced heart failure before and after left ventricular assist device implantation. *Peptides* 2021; 135: 170420. doi: 10.1016/j.peptides.2020.170420
177. Taenaka Y, Yagura A, Takano H, Matsuda T, Noda H, Kinoshita M, et al. Altered humoral control of circulating volume during artificial circulation. *ASAIO Trans* 1988; 34(3): 692–5. PMID: 2973792
178. Alishetti S, Braghieri L, Jennings DL, Uriel N, Colombo PC, Yuzefpolskaya M. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor use in patients with left ventricular assist devices: A single-center experience. *Int J Artif Organs* 2022; 45(1): 118–20. doi: 10.1177/0391398821989066
179. Cabiati M, Caruso R, Caselli C, Frigerio M, Prescimone T, Parodi O, et al. The natriuretic peptide time-course in end-stage heart failure patients supported by left ventricular assist device implant: Focus on NT-proCNP. *Peptides* 2012; 36(2): 192–8. doi: 10.1016/j.peptides.2012.05.018
180. Hellman Y, Malik AS, Lin H, Shen C, Wang IW, Wozniak TC, et al. B-Type Natriuretic Peptide Levels Predict Ventricular Arrhythmia Post Left Ventricular Assist Device Implantation. *Artif Organs* 2015; 39(12): 1051–5. doi: 10.1111/aor.12486
181. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Kinoshita O, Nawata K, Ono M. Preoperative iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging is a novel predictor of left ventricular reverse remodeling during treatment with a left ventricular assist device. *J Artif Organs* 2016; 19(1): 29–36. doi: 10.1007/s10047-015-0857-6
182. Kishimoto I, Rossi K, Garbers DL. A genetic model provides evidence that the receptor for atrial natriuretic peptide (guanylyl cyclase-A) inhibits cardiac

- ventricular myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(5): 2703–6. doi: 10.1073/pnas.051625598
183. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(8): 4239–44. doi: 10.1073/pnas.070371497
 184. Kuhn M, Voß M, Mitko D, Stypmann J, Schmid C, Kawaguchi N, et al. Left ventricular assist device support reverses altered cardiac expression and function of natriuretic peptides and receptors in end-stage heart failure. *Cardiovasc Res* 2004; 64(2): 308–14. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.07.004
 185. Klotz S, Burkhoff D, Garrelds IM, Boomsma F, Danser AJ. The impact of left ventricular assist device-induced left ventricular unloading on the myocardial renin-angiotensin-aldosterone system: Therapeutic consequences? *Eur Heart J* 2009; 30(7): 805–12. doi: 10.1093/eurheartj/ehp012
 186. Long JW, Kfoury AG, Slaughter MS, Silver M, Milano C, Rogers J, et al. Long-term destination therapy with the HeartMate XVE left ventricular assist device: Improved outcomes since the REMATCH study. *Congest Heart Fail* 2005; 11(3): 133–8. doi: 10.1111/j.1527-5299.2005.04540.x
 187. Markham DW, Fu Q, Palmer MD, Drazner MH, Meyer DM, Bethea BT, et al. Sympathetic Neural and Hemodynamic Responses to Upright Tilt in Patients with Pulsatile and Nonpulsatile Left Ventricular Assist Devices. *Circ Heart Fail* 2013; 6(2): 293–9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969873
 188. Cowger J, Pagani FD, Haft JW, Romano MA, Aaronson KD, Kolias TJ. The development of aortic insufficiency in left ventricular assist device-supported patients. *Circ Heart Fail* 2010; 3(6): 668–74. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.917765
 189. Ohnishi H, Itoh T, Nishinaka T, Tatsumi E, Fukuda T, Oshikawa M, et al. Morphological changes of the arterial systems in the kidney under prolonged continuous flow left heart bypass. *Artif Organs* 2002; 26(11): 974–9. doi: 10.1046/j.1525-1594.2002.07135.x
 190. George R, Birks EJ, Cheetham A, Webb C, Smolenski R, Khaghani A, et al. The effect of long-term left ventricular assist device support on myocardial sympathetic activity in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2013; 15(9): 1035–43. doi: 10.1093/eurjhf/hft059
 191. Drakos SG, Athanasoulis T, Malliaras KG, Terrovitis JV, Diakos N, Koudoumas D, et al. Myocardial Sympathetic Innervation and Long-Term Left Ventricular Mechanical Unloading. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3(1): 64–70. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.10.008

192. Grosman-Rimon L, Kachel E, McDonald MA, Lalonde SD, Yip P, Ribeiro RV, et al. Association Between Neurohormone Levels and Exercise Testing Measures in Patients with Mechanical Circulatory Supports. *ASAIO J* 2020; 66(8): 875–80. doi: 10.1097/MAT.0000000000001082
193. Sailer C, Edelmann H, Buchanan C, Giro P, Babcock M, Swanson C, Spotts M, et al. Impairments in Blood Pressure Regulation and Cardiac Baroreceptor Sensitivity Among Patients with Heart Failure Supported with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Circ Heart Fail* 2021; 14(1): e007448. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007448
194. Moss N, Rakita V, Lala A, Parikh A, Roldan J, Mitter SS, et al. Hemodynamic response to exercise in patients supported by continuous flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 2020; 8(4): 291–301. doi: 10.1016/j.jchf.2019.10.013
195. Denfeld QE, Lee CS, Woodward WR, Hiatt SO, Mudd JO, Habecker BA. Sympathetic Markers are Different between Clinical Responders and Nonresponders after Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Cardiovasc Nurs* 2019; 34(4): E1–E10. doi: 10.1097/JCN.0000000000000580
196. Wollert KC, Drexler H. The renin-angiotensin system and experimental heart failure. *Cardiovasc Res* 1999; 43(4): 838–49. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00145-5
197. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosou M, Coman TM. Classical Renin-Angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol* 2014; 4(3): 1201–28. doi: 10.1002/cphy.c130040
198. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341(8): 577–85. doi: 10.1056/NEJM199908193410806
199. von Lueder TG, Sangaralingham SJ, Wang BH, Kompa AR, Atar D, Burnett JC Jr, et al. Renin-angiotensin blockade combined with natriuretic peptide system augmentation: Novel therapeutic concepts to combat heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6(3): 594–605. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000289
200. Tigerstedt RBPG. Niere und Kreislauf. *Skand Arch Physiol* 1898; 8: 223–271.
201. Sielecki AR, Hayakawa K, Fujinaga M, Murphy ME, Fraser M, Muir AK, et al. Structure of recombinant human renin, a target for cardiovascular-active drugs, at 2.5 Å resolution. *Science* 1989; 243(4896): 1346–51. doi: 10.1126/science.2493678

202. Müller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2): 221–8. doi: 10.2215/CJN.01201005
203. Gould AB, Green D. Kinetics of the human renin and human substrate reaction. *Cardiovasc Res* 1971; 5(1): 86–9. doi: 10.1093/cvr/5.1.86
204. Cleland SJ, Reid JL. The renin-angiotensin system and the heart: A historical review. *Heart* 1996; 76 (3 Suppl 3): 7–12. doi: 10.1136/hrt.76.3_suppl_3.7
205. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345(23): 1689–97. doi: 10.1056/NEJMra000050
206. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension* 1997; 30 (3 Pt 2): 535–41. doi: 10.1161/01.hyp.30.3.535
207. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(4): 8258–63. doi: 10.1073/pnas.1432869100
208. Booz GW. Cardiac angiotensin AT₂ receptor: What exactly does it do? *Hypertension* 2004; 43(6): 1162–3. doi: 10.1161/01.HYP.0000128531.39964.c0
209. Campbell DJ. Renin inhibitors—Mechanisms of action. *Aust Prescr* 2009; 32: 132–5. doi: 10.18773/austprescr.2009.064
210. Opie LH, Sack MN. Enhanced angiotensin II activity in heart failure: Reevaluation of the counterregulatory hypothesis of receptor subtypes. *Circ Res* 2001; 88(7): 654–8. doi: 10.1161/hh0701.089175
211. Avila MD, Morgan JP, Yan X. Genetically modified mouse models used for studying the role of the AT₂ receptor in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 141039. doi: 10.1155/2011/141039
212. Klotz S, Danser AJ, Foronjy RF, Oz MC, Wang J, Mancini D, D'Armiento J, et al. The impact of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on the extracellular collagen matrix during left ventricular assist device support in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(1): 1166–74. doi: 10.1016/j.jacc.2006.10.071
213. Brinkley DM Jr, Wang L, Yu C, Grandin EW, Kiernan MS. Impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition on morbidity and mortality during long-term continuous-flow left ventricular assist device support: An IMACS report. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40(12): 1605–13. doi: 10.1016/j.healun.2021.08.015

214. McCullough M, Caraballo C, Ravindra NG, Miller PE, Mezzacappa C, Levin A, et al. Neurohormonal Blockade and Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure Supported by Left Ventricular Assist Devices. *JAMA Cardiol* 2020; 5(2): 175–82. doi: 10.1001/jamacardio.2019.4965
215. Laragh JH. Hormones in the pathogenesis of congestive heart failure: vasopressin, aldosterone, angiotensin II. Further evidence for renal-adrenal interaction from studies in hypertension and in cirrhosis. *Circulation* 1962; 25: 1015–23. doi: 10.1161/01.cir.25.6.1015
216. Dzau VJ. Circulating versus local renin-angiotensin system in cardiovascular homeostasis. *Circulation* 1988; 77(6 Pt 2): I4 -13. PMID: 3286045
217. Young M, Fullerton M, Dilley R, Funder J. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93(6): 2578-83. doi: 10.1172/JCI117269
218. Mukai K, Imai M, Shimada H, Ishimura Y. Isolation and characterization of rat CYP11B genes involved in late steps of mineralo- and glucocorticoid syntheses. *J Biol Chem* 1993; 268(12): 9130-7. PMID: 8473352
219. Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction: effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99(20): 2694–701. doi: 10.1161/01.cir.99.20.2694
220. Roberts DL, Nakazawa HK, Klocke FJ. Origin of great cardiac vein and coronary sinus drainage within the left ventricle. *Am J Physiol* 1976; 230(2): 486–92. doi: 10.1152/ajplegacy.1976.230.2.486
221. Yasue H, Obata K, Okumura K, Kurose M, Ogawa H, Matsuyama K, et al. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989; 83(1): 46–51. doi: 10.1172/JCI113883
222. Sumida H, Yasue H, Matsuyama K, Yoshimura M, Hokimoto S, Mizuno Y, et al. Cardiac angiotensin-converting enzyme activity in myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 84(7): 774–8. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00436-1
223. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83(6): 1849–65. doi: 10.1161/01.cir.83.6.1849
224. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994; 24(5): 571–5. doi: 10.1161/01.hyp.24.5.571

225. Barr CS, Lang CC, Hanson J, Arnott M, Kennedy N, Struthers AD. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76(17): 1259–65. doi: 10.1016/s0002-9149(99)80353-1
226. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341(10): 709–17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001
227. Maruna P, Nedelnikova R, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res* 2000; 49(Suppl1): S57-61. PMID: 10984072
228. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med* 2013; 28(3): 285-91. doi: 10.3904/kjim.2013.28.3.285
229. Nijsten M, Olinga P, The TH, de Vries EG, Koops HS, Groothuis GM, et al. Procalcitonin behaves as a fast-responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med* 2000; 28(2): 458-61. doi: 10.1097/00003246-200002000-00028
230. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39(2): 206-17. doi: 10.1086/421997
231. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134(1): 49-55. doi: 10.1016/s0022-2143(99)90053-7
232. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006; 10(5): R145. doi: 10.1186/cc5067
233. Remskar M, Horvat M, Hojker S, Noc M. Procalcitonin in patients with acute myocardial infarction. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(5-6): 205-10. PMID: 12238310
234. Wang W, Zhang X, Ge N, Liu J, Yuan H, Zhang P, et al. Procalcitonin testing for diagnosis and short-term prognosis in bacterial infection complicated by congestive heart failure: a multicenter analysis of 4,698 cases. *Crit Care* 2014; 18(1): R4. doi: 10.1186/cc13181
235. Miller WL, Hartman KA, Hodge DO, Hartman S, Struck J, Morgenthaler NG, et al. Response of novel biomarkers to BNP infusion in patients with

- decompensated heart failure: a multimarker paradigm. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2(4): 526-35. doi: 10.1007/s12265-009-9121-x
236. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G, et al. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases. *Curr Top Med Chem* 2013; 13(2): 82-94. doi: 10.2174/1568026611313020002
 237. Foushee JA, Hope NH, Grace EE. Applying biomarkers to clinical practice: a guide for utilizing procalcitonin assays. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(11): 2560-9. doi: 10.1093/jac/dks265
 238. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010; 48(7): 2325-9. doi: 10.1128/JCM.00655-10
 239. Dahaba AA, Rehak PH, List WF. Procalcitonin and C-reactive protein plasma concentrations in nonseptic uremic patients undergoing hemodialysis. *Intensive Care Med* 2003; 29(4): 579-83. doi: 10.1007/s00134-003-1664-8
 240. Ginsburg D, Handin RI, Bonthron DT, Donlon TA, Bruns GA, Latt SA, Orkin SH. Human von Willebrand factor (vWF): isolation of complementary DNA (cDNA) clones and chromosomal localization. *Science* 1985; 228(4706): 1401-6. doi: 10.1126/science.3874428
 241. Wagner DD. Cell biology of von Willebrand factor. *Annu Rev Cell Biol* 1990; 6: 217-46. doi: 10.1146/annurev.cb.06.110190.001245
 242. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, Eppell SJ, Wilson DL, Marchant RE. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood* 1996; 88(8): 2939-50. PMID: 8874190
 243. Bowie EJ, Solberg LA Jr, Fass DN, Johnson CM, Knutson GJ, Stewart ML, et al. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand's disease. *J Clin Invest* 1986; 78(1): 26-30. doi: 10.1172/JCI112560
 244. Mannucci PM. Platelet von Willebrand factor in inherited and acquired bleeding disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(7): 2428-32. doi: 10.1073/pnas.92.7.2428
 245. Aledort LM. Treatment of von Willebrand's disease. *Mayo Clin Proc* 1991; 66(8): 841-6. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61203-8
 246. Turitto VT, Weiss HJ, Zimmerman TS, Sussman II. Factor VIII/von Willebrand factor in subendothelium mediates platelet adhesion. *Blood* 1985; 65(4): 823-31. PMID: 3872140
 247. Stel HV, Sakariassen KS, de Groot PG, van Mourik JA, Sixma JJ. Von Willebrand factor in the vessel wall mediates platelet adherence. *Blood* 1985; 65(1): 85-90. PMID: 3917314

248. Ruggeri ZM, Ware J, Ginsburg D. von Willebrand Factor. In: Loscalzo J, Schafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. 2nd ed. Baltimore, Md: William & Wilkins; 1998: 337ff.
249. Tabit CE, Chen P, Kim GH, Fedson SE, Sayer G, Coplan MJ, Jeevanandam V, et al. Elevated Angiopoietin-2 level in patients with continuous-flow left ventricular assist devices leads to altered angiogenesis and is associated with higher nonsurgical bleeding. *Circulation* 2016; 134(2): 141–52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019692
250. Patel SR, Madan S, Saeed O, Algodí M, Luke A, Gibber M, Goldstein DJ, et al. Association of nasal mucosal vascular alterations, gastrointestinal arteriovenous malformations, and bleeding in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail* 2016; 4(12): 962–70. doi: 10.1016/j.jchf.2016.08.005
251. Kihara S, Litwak KN, Nichols L, Litwak P, Kamenewa MV, Wu Z, Kormos RL, et al. Smooth muscle cell hypertrophy of renal cortex arteries with chronic continuous flow left ventricular assist. *Ann Thorac Surg* 2003; 75(1): 178–83. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04087-0
252. Bartoli CR, Restle DJ, Zhang DM, Acker MA, Atluri P. Pathologic von Willebrand factor degradation with a left ventricular assist device occurs via two distinct mechanisms: Mechanical demolition and enzymatic cleavage. *J Thorac Cardiovas Surg* 2015; 149(1): 281–9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.09.031
253. Bartoli CR, Zhang DM, Hennessy-Strahs S, Kang J, Restle DJ, Bermudez C, et al. Clinical and In Vitro Evidence That Left Ventricular Assist Device-Induced von Willebrand Factor Degradation Alters Angiogenesis. *Circ Heart Fail* 2018; 11(9): e004638. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004638
254. Bartoli CR, Spence PA, Siess T, Raess DH, Koenig SC, Dowling RD. Non-physiologic blood flow triggers endothelial and arterial remodeling in vivo: Implications for novel left ventricular assist devices with a peripheral anastomosis. *J Thorac Cardiovas Surg* 2014; 148(1): 311–21. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.10.027
255. Kang J, Hennessy-Strahs S, Kwiatkowski P, Bermudez CA, Acker MA, Atluri P, et al. Continuous-Flow LVAD Support Causes a Distinct Form of Intestinal Angiodysplasia. *Circ Res* 2017; 121(8): 963–9. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310848
256. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki K, Dryden NH, McKinnon TAJ, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* 2011; 117(3): 1071–80. doi: 10.1182/blood-2010-01-264507

257. Cascone T, Heymach JV. Targeting the angiopoietin/Tie2 pathway: Cutting tumor vessels with a double-edged sword? *J Clin Oncol* 2012; 30(4): 441–4. doi: 10.1200/JCO.2011.38.7621
258. Boyle AJ, Russell SD, Teuteberg JJ, Slaughter MS, Moazami N, Pagani F, et al. Low Thromboembolism and Pump Thrombosis with the HeartMate II Left Ventricular Assist Device: Analysis of Outpatient Anti-coagulation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(9): 881–7. doi: 10.1016/j.healun.2009.05.018
259. Poredos P, Jezovnik MK, Radovancevic R, Gregoric ID. Endothelial Function in Patients with Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices. *Angiology* 2020; 72(1): 9–15. doi: 10.1177/0003319720946977
260. 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
261. 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
262. 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
263. 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
264. Whitson BA, Eckman P, Kamdar F, Lacey A, Shumway SJ, Liao KK, et al. kuHemolysis, 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
265. 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
266. Schlöglhofer T, Mahr S, Koinig KA, Schima H, Spittler A, Haberl T, et al. Impact of bleeding revision on outcomes after left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2019; 108(1): 83–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.01.072>

267. Messmann JJ, Neuser J, Jacob M, Fuchs M, Teucher N, Garbade J, et al. The role of angiotensin receptors and the ACE2/Ang-(1–7)/Mas axis in ventricular assist device patients. *ESC Heart Failure* 2020; 8(1): 192–205. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13084>
268. Welp H, Heuer W, Schmid C, Krabatsch T, Hennig E, Haverich A. Clinical experience with the HeartWare® left ventricular assist system: A European multicenter study. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2010; 29(1): 82–8. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.06.009>
269. Holzhauser L, Kim G, Sayer G, Uriel N. The effect of left ventricular assist device therapy on cardiac biomarkers: implications for the identification of myocardial recovery. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15(4): 250-9. doi: 10.1007/s11897-018-0399-3
270. Banach J, Wołowicz Ł, Rogowicz D, Gackowska L, Kubiszewska I, Gilewski W, Sinkiewicz W. Procalcitonin (PCT) predicts worse outcome in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). *Dis Markers* 2018; 2018: 9542784. doi: 10.1155/2018/9542784
271. Hennig E, Becker T, Schafers H, Schmitto JD, Borgmeier O, Schneck M, Haverich A. High postoperative procalcitonin levels are associated with right ventricular failure in patients after left ventricular assist device implantation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011; 91(6): 1864–70. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.12.028>
272. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Jude B, Susen S, Vincentelli A, Mancini D. Acquired von Willebrand syndrome after continuous-flow left ventricular assist device is associated with a high prevalence of gastrointestinal bleeding. *Circulation: Heart Failure* 2010; 3(6): 675–81.
273. Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Zieger B. Non-surgical bleeding in patients with ventricular assist devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(4): 679–84. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.047
274. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Cheema AF, Namerow PB, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction. *Circulation* 2005; 1129 Suppl 1): 1344-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.526277
275. Patel ND, et al. Mitral regurgitation in patients with left ventricular assist devices: A review. *J Heart Lung Transplant* 2011.
276. Schlöglhofer T, Michalovics P, Riebandt J, Angleitner P, Stoiber M, Laufer G, et al. Left ventricular assist device driveline infections in three contemporary devices. *Artif Organs* 2021; 45(5): 464-72. doi: 10.1111/aor.13843

277. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol* 2020; 35(12): 1123-38. doi: 10.1007/s10654-020-00698-1
278. Burkhoff D, Sayer G, Doshi D, Uriel N. Hemodynamics of mechanical circulatory support. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(23): 2663-74. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.017
279. Topilsky Y, Nkomo VT, Vatury O, Michelena HI, Letorneau T, Suri RM, Pislar S, et al. Clinical outcome of isolated tricuspid regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(12): 1185-94. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.07.018
280. Lo CJ, et al. Impact of residual mitral regurgitation following LVAD implantation. *Ann Thorac Surg* 2015.
281. Nakao M, et al. Prognostic value of preoperative tricuspid regurgitation in LVAD patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015.
282. Piacentino V 3rd, Williams ML, Depp T, Garcia-Huerta K, Blue L, Lodge AJ, et al. Impact of tricuspid valve regurgitation in patients treated with implantable left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(5): 1342-6. Disc: 1346-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.053
283. Dandel M, et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular function for LVAD candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010.
284. Houston BA, et al. Echocardiographic assessment and prediction of right ventricular failure after LVAD. *JACC Heart Fail* 2015.

10. EKLER

Ek-1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

