



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

**SÜREKLİ AKIM SAĞLAYAN İKİ FARKLI UZUN SÜRELİ
VENTRİKÜL DESTEK SİSTEMİ CİHAZININ
İMLANTASYON SONRASI ORTA VE UZUN DÖNEM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Nuri TUNCER

Antalya, 2015



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

**SÜREKLİ AKIM SAĞLAYAN İKİ FARKLI UZUN
SÜRELİ VENTRİKÜL DESTEK SİSTEMİ CİHAZININ
İMLANTASYON SONRASI ORTA VE UZUN DÖNEM
SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Nuri TUNCER

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Ömer BAYEZİD

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecimde bana desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Ömer BAYEZİD, Prof.Dr. Cengiz TÜRKAY, Prof.Dr. İlhan GÖLBAŞI ve Doç.Dr. Ozan ERBASAN'a,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof.Dr. Tülin AYDOĞDU TİTİZ, Prof.Dr. Nursel ŞAHİN'e ve beraber çalışmış olduğum ekip arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde yanımda olan aileme,

Ayrıca son zamanlarımda yanıma gelen kızıma

Teşekkürlerimi bir borç bilirim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	ii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1. Kalp Yetmezliği	1
1.1.1. Kalp yetmezliği sınıflandırılması	1
1.1.2. Kalp yetmezliği tedavisi	4
1.2. Mekanik Dolaşım Desteği	5
1.2.1. Tarihçe	6
1.2.2. Ventrikül destek cihazı genel endikasyonları	7
1.2.3. Hasta seçimi	13
1.2.4. İdeal cihaz	20
1.2.5. Uzun dönem destek cihazları	22
1.2.6. Cerrahi	25
2. HASTALAR VE METOD	28
2.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	29
2.2. Çalışma Grupları	30
3. BULGULAR	32
4. TARTIŞMA	52
4.1. Olguların Genel Değerlendirmesi	53
4.1.1. Preoperatif parametreler	53
4.1.2. İntraoperatif parametreler	53
4.1.3. Postoperatif parametreler	53
4.2. Perioperatif Kan Ürünü Kullanımı	57
4.3. Cihaz İçi Trombüs	59
4.4. Gastrointestinal Sistem Kanamaları	61
4.5. Post-operatif Tromboemboli	64
4.6. Hemorajik ve/veya İskemik SVO	65
4.7. Driveline Yeri Enfeksiyonu	66
4.8. Sağ Ventrikül Yetmezliği	68
4.9. Karaciğer Yetmezliği	69
4.10. Renal Yetmezlik	70
5. SONUÇLAR	72
6. ÖZET	76
7. ABSTRACT	78
8. KAYNAKLAR	80

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ABY	Akut Böbrek Yetmezliği
ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kalp Birliği
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ALT	Alanin Aminotransferaz
ASA	Asetilsalisilik Asit
AST	Aspartat Aminotransferaz
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BSA	Vücut Yüzey Alanı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BTR	Bridge to Recovery
BTT	Transplantasyona Kadar Köprüleme
BUN	Kan Üre Azotu
CMV	Sitomegalovirüs
CVP	Santral Venöz Basınç
DKMP	Dilate Kardiyomyopati
DKY	Diyastolik Kalp Yetmezliği
DT	Kalıcı Tedavi
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijijenatörü
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
ES	Eritrosit Süspansiyonu
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS	Gastrointestinal Sistem
HIT	Heparine Bağlı Trombositopeni
HLA	Human Lökosit Antijen
HMII	Heartmate II
HVAD	Heartware Ventriküler Destek Cihazı
HW	Heartware Ventriküler Destek Cihazı
IABP	İntra-Aortik Balon Pompası
İKMP	İskemik Kardiyomyopati
INR	International Normalized Ratio

INTERMACS	Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KC	Karaciğer
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
KY	Kalp Yetmezliği
LA	Sol Atriyum
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
LVEDD	Sol Ventrikül Diastol Sonu Çapı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVESD	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MCS	Mekanik Dolaşım Desteği
MI	Myokard Enfarktüsü
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
NYHA	New York Kalp Birliği
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
PCWP	Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
proBNP	pro-Brain Natriüretik Peptid
PVR	Pulmoner Vasküler Direnç
RV	Sağ Ventrikül
RVAD	Sağ Ventrikül Destek Cihazı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SKY	Sistolik Kalp Yetmezliği
SVO	Serebro-Vasküler Olay
SVR	Sistemik Vasküler Rezistans
TAH	Total Yapay Kalp
TAPSE	Triküspid Kapak Annuler Peak Mesafesi
TDP	Taze Donmuş Plazma
TMR	Transmyokardiyal Lazer Revaskülarizasyonu
VAD	Ventriküler Destek Sistemleri
vWF	von Willebrand Faktör
WBC	Beyaz Kan Hücresi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1.1. ACC/ AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi	3
1.2. Kalp yetersizliği ve mortalite	4
1.3. Transplantasyona köprüleme (BTT) yaklaşımı için hasta seçim kriterleri	9
1.4. Erişkin kalp nakli bekleyen hastaların demografik özellikleri	10
1.5. Destination therapy yaklaşımı için hasta seçim kriterleri	12
1.6. ADHERE CART hospitalize hastaların mortalitesi	14
1.7. INTERMACS hasta profilleri ve mekanik dolaşım desteği için zaman dilimi	15
1.8. Güncel olarak klinikte kullanılan ve test edilmiş MCS cihazları	23
2.1. Çalışma gruplarına dair demografik veriler	31
3.1. Postoperatif dönemde meydana gelen komplikasyonlar	34
4.1. Inter-macs-6 raporuna göre hasta profili ile cihaz türleri arasındaki ilişki	54
4.2. Lalonde ve arkadaşlarının çalışmasında demografik veriler	55
4.3. Lalonde ve arkadaşlarının çalışmasında komplikasyonlar	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. MCS uygulanan hastalarda sağkalım analizleri	35
3.2. Cihazlara göre sağkalım değerlendirilmesi (Postoperatif 300 gün)	36
3.3. Kalp yetersizliği etyolojisine bağlı olarak cihazlar arası sağkalım	37
3.4. INTERMACS Level-2 implante edilen cihaza göre sağkalım	40
3.5. Kalp yetmezliği etyolojisi ve implante edilen cihaza göre sağ kalım analizi	43
3.6. INTERMACS Level-3 implante edilen cihaza göre sağkalım analizi	44
3.7. INTERMACS Level-3 hastalarda kalp yetmezliğinin etyolojisi ve implante edilen cihaza göre sağkalımın değerlendirilmesi	46
3.8. Driveline yeri enfeksiyonu etkenleri	48
3.9. Taburculuk sonrası yeniden hastane yatışı sebepleri	50
3.10. Cihazlara göre yeniden hastaneye yatış durumu	51

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

1.1. Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği (KY) için ilk tanımlama 1933 yılında Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumudur” olarak dile getirilirken 1980’de Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” şeklinde yapılmıştır (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).

1.1.1. Kalp yetmezliği sınıflandırılması

1.1.1.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği

KY genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Diyastolik disfonksiyon, bir ya da her iki ventrikülün konjesyona neden olacak şekilde dolum basınçlarındaki ve basınç/hacim oranındaki artış şeklinde tanımlanmaktadır (3). Bir diğer tanım da ventrikülün yeteri atım hacmini oluşturacak kadar hacim alamama durumudur (4). Zile ve Brutsaert diyastolik kalp yetmezliğini (DKY)’ni korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile karakterize kalp yetmezlik semptomlarının olduğu klinik tablo olarak açıklamış olup, bu tanımlamadan sonra DKY için normal ejeksiyon fraksiyonlu ve/veya normale yakın ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği terimleri de kullanılmıştır (5).

Sistolik kalp yetmezliği (SKY) için de birçok tanımlama yapılmış olmakla beraber, bu tanımlar genellikle patolojik mekanizmaları tanımlamaktadır. Bu nedenle sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği terimleri klinik durumu tanımlamak yerine kalp yetmezliği mekanizmalarını tanımlamak amacıyla kullanılır (6). DKY hastaları SKY hastalarına göre daha yaşlı (ortalama 4 yıl), hipertansif ve daha çok kadınlardan oluşmaktadır. Mortalite oranları ise her iki grupta da yüksek (SKY:%12, DKY:%10) bulunmuştur (4).

1.1.1.2 Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği

KY klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik kalp yetmezliği olarak da sınıflandırılır. Akut tabloda ani başlayan istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı söz konusu iken, kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir. Zaman içerisinde pulmoner venöz kapasitenin volüm yüklenmesine adaptasyon göstermesinden dolayı alveollerdeki sıvı birikimi tüm akciğerdeki sıvı artışına rağmen azalma göstermektedir (2).

1.1.1.2.1. Sol ve Sağ Kalp Yetmezliği

Kalp boşluklarına göre yapılan sınıflandırmada özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikmesine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulamak istendiğinde kullanılmaktadır. RV yetmezliğinin en sık sebebi LV yetmezliğin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir (2). Buna ek olarak koroner arter hastalığı, kronik bronşit, amfizem gibi akciğer hastalıkları ve bazı konjenital kalp hastalıkları sağ kalp yetmezliğinin diğer sebepleridir.

1.1.1.2.2. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetmezliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, arteriyovenöz şantlardır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir (2).

1.1.1.3. NYHA Sınıflaması

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması (New York Kalp Birliğinin, NYHA) sınıflaması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir (7). I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

Sınıf I- Fiziksel aktivite kısıtlanması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.

Sınıf II- Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması vardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.

Sınıf III- Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması vardır. Dinlenme sırasında rahattır,

ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.

Sınıf IV- Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktivite sürdürememe halidir. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

NHYA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır (7).

1.1.1.4. ACC/AHA'nın Kalp Yetmezliği Evrelemesi

KY hastaları 4 evrede incelenirken ilk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetmezliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetmezliği hastalarını kapsamaktadır.

Tablo 1.1. ACC/ AHA Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi.

Evre	Tarif	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 taşıyan yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon ve hipokontraktilite, eski miyokard infarktüsü
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya o an kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte dahi KY semptomları olan hastalar	Sık-sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır (8-11).

1.1.1.5. Son Evre Kalp Yetersizliği

Miyokard enfarktüsü sonrası sağkalım oranları arttıkça ve toplumun ortalama yaşı yükseldikçe kalp yetersizliğine ilişkin klinik tablo toplum içinde gün geçtikçe daha çok rastlanmaktadır (12). Bu klinik tabloda, morbidite ve mortalite oranları yüksektir. NYHA sınıflandırmasına göre Klas IV ve ACC/AHA sınıflamasına göre evre D olan “son evre kalp yetersizliği” sınıfına dahil edilen bir hastanın 1 yıllık sağkalım oranı %40’ın altında olarak bildirilmektedir. Bu prognostik durum, Evre I ya da II düzeyinde tanı konmuş olan birçok primer kanser hastasından daha kötüdür. Son yıllarda medikal

tedavi yöntemlerinde dramatik ilerlemeler sağlanabilmiştir, fakat son evre kalp yetersizliği olguları medikal tedaviye refrakter olup cerrahi tedavi alternatifleri ile sağkalım ve yaşam kalitesi arttırılmaya çalışılmaktadır (13).

Tablo 1.2. Kalp yetersizliği ve mortalite.

Evre AHA/ACC	Evre NYHA	Yıllık Mortalite	Yıllık Hastaneye Yatış
A	I-II	%2-5	<0.25
B	II-III	%5-15	0.25-0.75
C	III-IV	%15-25	0.75-2
D	IV	>%25	>2

1.1.2. Kalp yetmezliği tedavisi

KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalar ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark edilmiştir (14). Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır (15,16).

1.1.2.1. Son Evre Kalp Yetersizliğinde Cerrahi Tedavi Modaliteleri

Miyokardiyal, valvüler, perikardiyal ya da nonkardiyak patolojiler sonucu ortaya çıkabilen kalp yetersizliği, başta renal, pulmoner, endokrin ve iskelet kası sistemlerine ait olmak üzere, birçok organ sisteminin patofizyolojisini değiştirir. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi ya da medikal tedavisi konusunda genel kabul görmüş birçok tedavi modalitesi vardır. Son evre kalp yetersizliği olgularında uygun medikal tedavi ve inotropik destek verilmesine rağmen ileri derecede hemodinamik bozukluk gösteren olgularda, cerrahi alternatifler ön plana çıkmaktadır. Son dönem kalp yetersizliği tanısı almış hastalarda uygulanabilecek cerrahi ve girişimsel tedavi yöntemleri sırasıyla;

- Genişletilmiş endikasyonlar ile koronerbypass operasyonu
- Genişletilmiş endikasyonlar ile diğer kardiyak operasyonlar
- Dinamik kardiyomiyoplasti operasyonları
- Ventriküler Remodelling-Batistaoperasyonu
- Transmiyokardiyal Lazer Revaskularizasyonu (TMR)

- Intra-Aortik Balon Pompası (IABP)
- Dolaşıma yardımcı mekanik destek sistemleri (VAD)
- Total Artificial Heart (TAH)- Yapay kalp
- Ortotropik Kalp Transplantasyonu başlıkları altında gruplandırılabilirler (17).

1.2. Mekanik Dolaşım Desteği

Günümüz nüfusunun giderek yaşlanmasına paralel olarak yüksek mortalite, sık hastaneye başvuru ve düşük yaşam kalitesi ile seyreden kalp yetmezliği sıklığında da önemli bir artış olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de 6 milyon kalp yetmezliği hastasının bulunduğu, her yıl 670.000 yeni vakanın tespit edildiği ve yılda 280.000 kişinin kalp yetmezliğine bağlı olarak hayatını kaybettiği bilinmektedir. Kalp yetmezliği tanısı almış olan 65 yaş altı erkeklerin %80'inin bayanların ise %70'inin hastalığa bağlı hayatlarını kaybetmesi beklenmektedir. Kalp yetmezliği nedeniyle yılda 1 milyonun üzerinde hastaneye yatış olmaktadır. 2010 yılında bu hastaların tedavisi için 39,2 milyar dolar harcanmıştır (18).

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

Kullanılan tüm farmakolojik ajanlar (inotrop, ACE inhibitörleri, beta blokerler, aldoesterone antagonistleri) ve destek cihazlarına rağmen son dönem kalp yetmezliğinde altın standart tedavi kalp transplantasyonudur (19).

İnsanda ilk kalp transplantasyonu 1967 yılında Güney Afrika; Cape Town'da Dr. Bernard tarafından uygulanmıştır. İmmünsüpresif tedavi ve günümüzde başarı ile uygulanan ortotropik kalp transplantasyonu tekniğinin gelişimi ile kalp transplantasyon hastalarının sağkalımında belirgin artış olmuştur. International Society for Heart and Lung Transplantation 2013 verilerine göre 1982-2011 yılları arasında kalp transplantasyonu sonrası 1 yıllık sağkalım %81 5 yıllık sağkalım ise %69 olarak bildirilmiştir.(20). Ancak donör-resipient sayı uyumsuzluğu hala ciddi bir problemdir. Kalp transplantasyon adayı hastalarının %30'u uygun donör bulunmadan kaybedilmektedir. ABD'de hastaların %40'ndan fazlası kalp transplantasyonu için 1 yıldan daha uzun süre beklemektedir. Bekleme listesindeki hastaların ancak %10'u transplantasyon için şans bulabilmektedir ve %90 hastanın hiç transplantasyon şansı yoktur (21).

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

1.2.1. Tarihçe

Hayvanlarda mekanik dolaşım sistemi uygulamaları Carrel ve Lindberg'in 1930'larda yapmış olduğu denemelere dayanmaktadır (22). Sol ventrikül destek cihazının (LVAD) ilk klinik kullanımı 1963 yılında Liotta ve Crawford tarafından bildirilmiştir. Pnömatik intrakorporeal bir pompa olan cihaz sol torakotomi yoluyla inflow kanul sol atriuma, outflow kanul ise inen aortaya yerleştirilerek implante edilmiştir. Pulmoner ödemi gerileyen ve sistemik perfüzyonu düzelen hasta cihaz implantasyonu öncesindeki anoksik hasara bağlı olarak hayatını kaybetmiştir (23). 1966 yılında DeBakey ciddi romatizmal hastalık nedeniyle aort ve mitral kapak replasmanı yapılan hastaya parakorporeal pnömatik LVAD uygulamış, sol atrial inflow ve sağ axillar outflow kullanılan hastada post-operatif 9. günde tam iyileşme sağlanması üzerine cihaz çıkartılarak hasta taburcu edilmiştir (24).

İlk klinik total yapay kalp (TAH) uygulaması 1969 yılında Cooley tarafından bildirilmiştir. Agresif sol ventrikül rezeksiyonu yapılan ve kardiopulmoner bypassdan ayrılamayan bir hastaya, Dacran ve Silastik pnömotik cihaz ile transplantasyona köprüleme (bridge to Transplantation) yapıldı. Hasta erken postoperative dönemde extube edilmesine rağmen fulminant nekrotizan pseudomonas pnömonisine bağlı olarak hayatını kaybetti (25).

Ülkemizde 22 Aralık 1987'de Koşuyolu Hastanesi'nde Dr.Cevat Yakut ve ark. tarafından biventriküler destek amaçlı Abiomed BVS5000 kullanıldı. 22 günlük destek tedavi sonrası destek sonlandırıldı. 30. gün enfeksiyon nedeniyle hasta kaybedildi. 1989 yılında sol ventrikül destek amaçlı Abiomed BVS5000 kullanıldı. Hasta 6. gün multiorgan yetmezliğinden kaybedildi.

1989'da Ankara Üniversitesi'nde ilk Jarvik-7 implantasyonu yapıldı. 31 gün destek tedavisi alan hasta, multiorgan yetmezliğinden kaybedildi. 1990-1998 yılları arasında Dr.Kemal Beyazıt ve ark. 10 postkardiyotomi şok hastasına ve 1 posttransplant

yetmezlik hastasına olmak üzere toplam 11 hastada Abiomed BVS5000 uygulaması yaptı. Bu hastaların ortalama takip süreleri 4 gündür (26).

2002 yılında Dr.Oğuz Taşdemir ve ark. tarafından bridge to transplantation amacıyla 1 hastada MicroMed DeBakey VAD ile 161 gün destek tedavisi sonrası başarılı kalp transplantasyonu uygulaması yapılmıştır. Non-transplant hastada uzun süreli destek (destination therapy) için yine aynı sistemle ilk uygulama 2006 yılında Dr. Küçükaksu ve arkadaşlarınca gerçekleştirilmiştir (27,28).

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

2007'de Ege Üniversitesi'nde Dr. Mustafa Özbaran ve arkadaşları ilk kez bir hastaya Berlin Heart Excor implantasyonu yaptı. Yine aynı yıl içerisinde Ege Üniversitesi'nde Berlin Heart Excor implantasyonu yapılan bir hastada tam iyileşme görülmesi üzerine cihaz çıkartıldı.

1.2.2. Ventrikül destek cihazı genel endikasyonları

İmplantasyon endikasyonu için genel kural oldukça basittir; VAD kalp temel fonksiyonlarını yerine getiremediği zaman kullanılır. Kardiyak disfonksiyon myokard infarktüsü ya da kardiopulmoner bypass'dan çıkılamayan majör bir cerrahinin yarattığı akut kardiyogenik şoka bağlı olabileceği gibi dilate ve iskemik kardiomyopatide olduğu gibi kronik süreçte de ortaya çıkabilir. VAD kullanım endikasyonları ile ilgili birçok merkezin derlemiş olduğu kayıt mevcuttur. Bu kayıtlardan biri de medikal tedaviye refraktör kalp yetmezliği olan ve VAD implante edilen hastaların bağımsız kayıtlarını içeren Interagency Registry for Mechanical Assisted Circulatory Support (INTERMACS) çalışmasıdır. ABD'de 75 merkezde Haziran 2006-Aralık 2007 tarihleri arasında MCS uygulanan 430 hasta prospektif olarak izlendi. Hastaların çoğuna (n=336) MSC transplantasyona köprüleme (Bridge to Transplantation) amaçlı uygulandı. 63 hastaya kalıcı tedavi (Destination Therapy) olarak implantasyon yapılırken geri kalan 31 hastaya ise iyileşmeye kadar köprüleme (Bridge to Recovery) amaçlı implantasyon yapılmıştır (29). Görüldüğü üzere aslında çalışma bizlere VAD'ın klinik kullanım endikasyonlarını özetlemektedir.

Bridge to Transplantation: Daha önce de belirtildiği gibi son dönem kalp yetmezliğinde altın standart tedavi yöntemi kalp transplantasyonudur. İSHLT verilerine göre 25 yılda 74.000'den fazla hastaya kalp transplantasyonu uygulanmıştır. Ancak donör sayısındaki yetersizlik ve son yıllarda donör sayısındaki azalma nedeniyle nakil bekleme listesindeki hasta sayısı artmakta ve organ bekleyen birçok hasta hayatını kaybetmektedir. Sağ kalan hastaların ise durumları kötüleşmekte ve böbrek, karaciğer, beyin gibi vital organlara kan akımının sağlanabilmesi için dolaşım desteğine ihtiyaç duymaktadırlar. VAD kalp transplantasyonunun uygun olduğu hastalarda bekleme süresince vital organ perfüzyonun sağlanabilmesi amacıyla kullanılabilir (30,31). BTT için hasta seçim kriterleri Tablo 1.3 içerisinde özetlenmiştir. 2000'li yıllara kadar VAD desteği sonrası transplantasyon oranı %1-2 iken, günümüzde bu oran %20-25'lere kadar çıkmıştır (Tablo 1.4).

Bridge to Transplantation amacıyla VAD kullanılacaksa aşağıdaki iki soruya cevap verilmelidir.

- 1) Bekleme listesindeki hastalara ne zaman VAD uygulanmalı?
- 2) Ne tür bir sistem uygulanmalı?

Birçok kardiyolog ve kalp cerrahının ortak görüşü; uygun inotrop tedavisi ve intraaortik balon tedavisi ile stabil hemodinami sağlanamayan hastalarda, uç organ hasarı oluşmadan implantasyonun gerçekleştirilmesi yönündedir (32).

VAD desteği sonrası yapılan transplantasyonların kısa dönem sağkalımlarının kısa olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte (33,34), daha yakın zamanda yapılan çalışmalar bu durumu desteklememektedir (35).

Cihaz seçiminde ülkelerin kalp transplantasyon durumlarının bilinmesi gerekir. İspanya gibi donör sayısının fazla ve bekleme süresinin kısa olduğu merkezlerde kısa süreli ekstrakorporeal dolaşım sistemleri, daha az maliyetli olması ve kullanım kolaylığı açısından tercih sebebidir. Almanya, ABD ve ülkemiz gibi donör sayısının kısıtlı olduğu merkezlerde ya da boy kitle indeksi, kan grubundan dolayı donör bulunma olasılığı düşük olan hastalarda uzun süreli intrakorporeal dolaşım destek sistemleri tercih edilmelidir.

İnotrop ve intraaortik balon tedavisine rağmen yeterli kardiyak outputun sağlanamadığı, majör cerrahi ve diğer tedavi yöntemleri ile klinik durumun iyileştirilemeyeceği durumlarda VAD kullanılabilir. Bu durumlarda VAD tedavisi ilk tedavi seçeneği olmamakla beraber implantasyonu da geciktirilmemelidir.

Tablo 1.3. Transplantasyona köprüleme (BTT) yaklaşımı için hasta seçim kriterleri.

Transplantasyona Köprüleme (BTT) Yaklaşımı İçin Hasta Seçim Kriterleri
Endikasyonlar
NYHA Klas IV olması İnotropik destek alıyor olması Aşağıda listelenen durumlara istinaden bir kontrendikasyon bulunmaması • Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı (PCWP) veya ortalama Pulmoner Arter Basıncı (PAB) değeri >20 mmHg • Kardiyak İndex değeri <2,2 L/dk/m² veya Sistemik sistolik kan basıncı <90 mmHg Vücut Yüzey Alanı (BSA) değeri > 1,2 m² olması
Kontrendikasyonlar
Tedavi edilmemiş tiroid patolojilerinden, obstrüktif veya restriktif kardimyopatiden kaynaklanan kalp yetmezliği Cerrahi prosedür açısından yüksek risk sınıfında değerlendirilebilecek teknik engellerin varlığı Vücut Kitle İndeksi (BMI) değeri >40 kg/m² Gebelik testleri sonuçlarında pozitiflik Trombosit sayısı <50.000/mm³ Çapı 5 cm’den büyük tedavi edilmemiş aort anevrizması varlığı Psikiyatrik patolojiler veya geri dönüşümsüz kognitif disfonksiyon Aktif ve kontrol altına alınamamış enfeksiyon varlığı Antikoagulan tedavi veya klopidoğrel kullanımına bağlı olmaksızın INR >2,5 olması İntrensek hepatik hasarı destekler nitelikteki bulguların varlığı Ciddi obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı varlığı Farmakolojik ajanlara yanıtız, pulmoner vasküler direncin (PVR) >6 Wood olduğu kalıcı pulmoner hipertansyon tablosu Son 90 gün içerisinde meydana gelen Serebro-vasküler Olay (SVO) Serum kreatinin değerinin 3,5 mg/dl düzeyinin üzerinde olması veya kronik renal replasman tedavisi ihtiyacı Ekstremitelerde ülserasyonlara veya istirahat ağrısına yol açan ciddi periferik vasküler hastalık varlığı Transplantasyon için söz konusu olan kontrendikasyonlardan herhangi birisine sahip olmak

Tablo 1.4. Erişkin kalp nakli yapılan hastaların demografik özellikleri.

	1992-2001 (N=39,812)	2002-/2010 (N=27,387)	p-value
Hastanede nakil bekleyen	58.7%	46.0%	<0.0001
İV inotrop tedavisi alan	55.3%	44.8%	<0.0001
LVAD	1.7%	19.0%	<0.0001
RVAD	-	4.1%	-
Ventilatöre bağımlı	3.5%	3.0%	0.0065
TAH	0.1%	0.5%	<0.0001
İABP	6.7%	6.7%	0.7815
ECMO	0.3%	0.8%	<0.0001

Bridge to Recovery: VAD implantı ile yeterli kalp fonksiyonuna ulaşacağı ve nakil ihtiyacı olmayacağı tahmin edilen hastalarda başarıyla uygulanmıştır. Bu tür hastalarda kullanım kolaylığı ve maliyet düşüklüğü nedeniyle kısa süreli sistemlerin kullanılması daha uygun bir seçenektir (36). Bu amaçla VAD kullanımı gerektirebilecek klinik durumlar;

- *Postkardiyotomi sendromu:* Uzun süreli kardiyak operasyon geçiren hastaların kardiyak fonksiyonları baskılanabileceğinden post-operatif dolaşım şoku sırasında hastaya VAD kullanımı gerekebilir. Koroner arter ya da kalp kapak cerrahisi sonrası postkardiyotomi görülme olasılığı %5 olarak bilinmektedir (37).
- *Miyokard İnfarktüsü Sonrası Şok:* Gelişen tedavi yöntemlerine rağmen akut miyokard infarktüsü (MI) sonrası gelişen kardiyojenik şokun mortalitesi %70'tir (38). Bu klinik durumda dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Bu hususlardan bir tanesi akut anterior MI geçiren hastaya ventrikül apeksinin nekrotik ve fragil olması nedeniyle LVAD implantasyonu sırasında meydana gelebilecek ventrikül harabiyet ve inflow kanulasyon bölgesinde kanama gibi ölümcül sonucu olabilecek endişelerdir. Sol atrial kanulasyon bir alternatif olmasına rağmen sol ventrikül dekompresyonuna ve yetersiz LVAD inflowa neden olduğu için suboptimaldir.
- *Myokardit:* Myokardit bazen akut ve ciddi kalp yetmezliğine neden olabilir. Hemen hemen her enfeksiyon ajanı (bakteri, virüs, mikotik, spiroket, parazit vb) myokardit nedeni olabilir. Dev hücreli myokardit gibi immünolojik

sebepler de olabilir, bu durumda immünsupressif tedaviden ayrı olarak VAD gerekebilir. Hastalar genellikle genç yaşta ve tahmin edilemez bir klinik seyir gösterirler. Enfeksiyon tüm myokardı etkilediği için (sağ ve sol ventrikül) genellikle biventriküler VAD gerekmektedir (39).

Tüm bu bilgiler ile birlikte bilinmesi gereken bir diğer husus da Bridge to Recovery yaklaşımı ile ventriküler destek sistemi implantasyonu yapılmasına dair net bir sınırlama ve endikasyon tanımı bulunmamaktadır.

Destination Terapi: Son dönem kalp yetmezliği olan hastaların bir bölümü kalp transplantasyonu için yeterli şartları sağlayamamakta ve bu yüzden transplantasyon işlemi gerçekleşmemektedir. Bu hastalar yaşamlarını devam ettirebilmek için mekanik dolaşım destek sistemlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu desteğin ardından hastaların yaşam kalitelerinde düzelme ve yaşam sürelerinde uzama görülmektedir. Hastanın yaşam kalitesinin artırılması veya yaşam süresinin uzatılması için tek şansı VAD implantasyonu ise bu amaca yönelik kalıcı implantasyon yaklaşımına Destination Terapi (DT) adı verilmektedir. Hedef VAD tedavisi transplant yapılamayacak hastaların mortalite ve morbiditesini azaltmaya yönelik olarak planlanmakla beraber, alternatif tedaviye göre hasta sağkalımlarına katkısı, dayanıklılık ve güvenilirliklerinin iyi bilinmesi gerekir. Ayrıca cihazın bedeli uzun dönemde hastanın yaşam kalitesindeki artış, hastane ve alternatif tedavi masraflarındaki azalma ile telafi edilebilir olmalıdır.

REMATCH çalışmasında bu amaca yönelik yapılan ventriküler destek sistemi implantasyonunun hastalara izole medikasyon içeren yaklaşımlara göre daha yararlı olduğunu göstermiştir, yine aynı çalışmada DT amaçlı VAD kullanımının kabul edilebilir endikasyonları verilmiş olup mevcut kriterler Tablo 1.5’de özetlenmiştir (40).

Tablo 1.5. Destination therapy yaklaşımı için hasta seçim kriterleri.

Destination Therapy Yaklaşımı İçin Hasta Seçim Kriterleri
Endikasyonlar
Aşağıda belirtilen durumlara rağmen ciddi kalp yetersizliği semptomlarının bulunması (Klas IIIB veya IV) 1. Optimal medikal tedavi, tuz kısıtlaması, diüretikler, kardiyak digitaller, β-Bloklerler, spironolakton ve ACE inhibitörlerine rağmen yeterli cevabın alınamadığı yetmezlik tablosundaki hastalar, 2. İntra-Aortik Balon Pompası ve/veya inotropik ajan desteğine rağmen devam eden Klas III veya IV kalp yetmezliği tablosu 3. ACE inhibitörleri veya β-Bloklerlere karşı intolerans Vücut Yüzey Alanı (BSA) $>1,2 \text{ m}^2$ Kalp transplantasyonu için gereken şartların sağlanamaması VO_2 max değerinin $<14 \text{ mL/kg/dk}$ olması veya beklenen Anaerobik eşik değeri (AT) için beklenen VO_2 max değerinin %50'sinden daha az olması Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) $<\%25$ olması
Kontrendikasyonlar
Tedavi edilmemiş tiroid patolojilerinden, obstüktif veya restriktif kardimyopatiden kaynaklanan kalp yetmezliği Cerrahi prosedür açısından yüksek risk sınıfında değerlendirilebilecek teknik engellerin varlığı Vücut Kitle İndeksi (BMI) değeri $>40 \text{ kg/m}^2$ Gebelik testleri sonuçlarında pozitiflik Trombosit sayısı $<50.000/\text{mm}^3$ Çapı 5 cm'den büyük tedavi edilmemiş aort anevrizması varlığı Psikiyatrik patolojiler veya geri dönüşümsüz kognitif disfonksiyon Aktif ve kontrol altına alınamamış enfeksiyon varlığı Antikoagulan veya antiplatelet tedaviye karşı intolerans Antikoagulan tedavi veya klopidoğrel kullanımına bağlı olmaksızın INR $>2,5$ olması İntrensek hepatik hasarı destekler nitelikteki bulguların varlığı Ciddi obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı varlığı Farmakolojik ajanlara yanıtı, pulmoner vasküler direncin (PVR) $>6 \text{ Wood}$ olduğu kalıcı pulmoner hipertansiyon tablosu Son 90 gün içerisinde meydana gelen Serebro-vasküler Olay (SVO) Serum kreatinin değerinin $3,5 \text{ mg/dl}$ düzeyinin üzerinde olması veya kronik renal replasman tedavisi ihtiyacı Ekstremitelerde ülserasyonlara veya istirahat ağrısına yol açan ciddi periferik vasküler hastalık varlığı Beklenen sağ kalım süresini 3 yılın altına çeken kalp yetmezliği dışında başka sebeplerin varlığı

Bridge To Decision: Akut tablolarda ve kardiojenik şok durumlarında da ventriküler destek sistemi implantasyonu gerekli olabilmektedir. Akut hemodinamik dekompanse tablosunda BTT veya DT yaklaşımlarından hangisinin tercih edileceğine dair elektif bir karar verebilmek için yeterli süre ne yazık ki pek çok zaman bulunamamaktadır. Bu zamanı yaratabilmek adına kısa dönem dolaşım desteği verilmesine Bridge to Decision yani karara kadar köprüleme adı verilmektedir (41). Uzun süreli VAD kontrendikasyonu olarak, ancak kardiyak ya da non-kardiyak nedenlerden dolayı nörolojik durumu net değerlendirilemeyen hastaların nörolojik durumlarının tespitine kadar geçen sürede yine bridge to decision amaçlı kısa süreli VAD kullanılabilir.

1.2.3. Hasta seçimi

VAD ile tedavide başarının temel noktası; zamanında ve uygun hastaya uygulanmasıdır. Bu durum hastanın kalp yetmezliği ciddiyetinin, operasyon riskinin, psikososyal stabilitesinin, VAD implantasyonu sonrası hastanın özbakımı ya da hasta yakınları tarafından bakımının yeterliliğinin detaylı incelemesini gerektirir.

Hastaların bireysel risk değerlendirilmesi için iki istatistiksel model mevcuttur; Heart Failure Survival Score ve The Seattle Heart Failure Model.

Heart Failure Survival Score; kalp nakli ya da VAD için ayaktan aday olan hastaları tanımlar. Spirinolaktone, defibrilatör ve biventriküler pace-makerların kullanıma girmesinden önce tanımlanan bir sınıflama olduğu için prognostik değeri sınırlıdır (42,43).

The Seattle Heart Failure modeli; orta derecede kalp yetmezliği olan hastaların 1-2 ve 3. yıl ortalama sağkalımlarını belirlemede kullanılır.

Dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hospitalize edilen bir hastanın ilk 60 günlük mortalitesi ileri yaş, hipotansiyon, renal yetmezlik, hiponatremi gibi faktörlere bağlı olmakla beraber ortalama %4,2'dir (44).

Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) hospitalize kalp yetmezlikli hastalarda mortalite riskini belirlemede BUN, sistolik kan basıncı, kreatinin değişkenlerine dayanan bir modeldir (Tablo 1.6). Bu analizde mortalite düşük riskte %2,1 iken, yüksek riskte on kat artarak %21.9'a ulaşmaktadır. Sonuç olarak mortalite her dekompanse kalp yetmezliği ile hastaneye başvuruda anlamlı olarak artmaktadır (45).

Hastanın fiziksel ve psikososyal durumundaki küçük değişiklikler bile hastanın riskindeki artış ve tedaviden sağlayacağı yarar oranının da büyük değişikliklere neden olur. Genel olarak hasta için ilk adım; kalp yetmezliği şiddetinin belirlenmesi sonrasında da operasyon riskinin belirlenmesi olmalıdır. Hastanın psikososyal durumunun uygun olması ve operasyon sonrası özbakımının yeterli olacağından emin olunmalıdır yoksa başarılı bir ameliyat uzun vadede beyhude yapılmış olur.

Tablo 1.6. ADHERE CART hospitalize hastaların mortalitesi.

Risk Grubu	Hastane Mortalitesi (%)
Yüksek risk BUN $\geq$ 43 mg/dL SKB<115 mm Hg Kreatin $\geq$ 2,75 mg/dL	21,9
Orta derecede risk BUN $\geq$ 43 mg/dL SKB<115 mm Hg Kreatin<2,75 mg/dL	12,4
Düşük risk BUN<43 mg/dL SKB>115 mm Hg Kreatin $\geq$ 2,75 mg/dL	2,1

BUN: Kan üze azotu, SKB: Sistolik kan basıncı.

INTERMACS çalışmasında hastalar semptom ve bulgularına göre 7 klinik profile ayrılmıştır (Tablo 1.7). Bu sınıflama NHYA sınıf III ve IV semptomu olan hastaların yetmezlik şiddetlerinin daha detaylı bir şekilde tanımlanmasını sağlar. INTERMACS profillerinin risklere ve klinik prezentasyona bağlı olarak implantasyonun zamanlamasında prognostik değeri vardır (40).

Tablo 1.7. INTERMACS hasta profilleri ve mekanik dolaşım desteği için zaman dilimi.

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

VAD için tam bir risk değerlendirilmesi; kalp yetmezliğinin ciddiyeti ve aciliyeti ile başlar, komorbid durumların değerlendirilmesi ile devam eder. İlk adım hastanın kalp transplantasyonu adayı olup olmadığının belirlenmesidir. Kalp transplantasyonu adayı olabilmek için gerekli şartlar ISHLT tarafından belirlenmiştir (46).

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

amaçlı VAD önerilir. Ancak DT amaçlı VAD uygulana hastaların %17'sinde transplantasyon için kontrendikasyon oluşturan komorbit durum düzelir ve transplantasyona yönlendirilir (47).

Yapılan tek ve çok merkezli çalışmalarda MCS implantasyonu sonrası risk faktörü oluşturabilecek durumlar tanımlanmıştır (48,49).

Sağ Ventrikül Yetmezliği: Sağ ventrikül (RV) yetmezliği MCS implantasyonu sonrası perioperatif mortaliteyi %19 ile %43 arasında arttıran ve transplantasyon sağkalımını düşüren bir klinik durumdur (50,51). Ciddi RV yetmezliği maliyeti yoğunbakımda kalış süresini ve hospitalizasyonu arttırır. Biventriküler destek mümkünse de DT hastaları için bu çok uygun olmamakla birlikte BTT hastaların uzun dönem takiplerinde de komplikasyonlar artmaktadır. Pulmoner vasküler dirençte artış ($PVR \geq 5$ Woods) ile birlikte olan pulmoner arter basıncı yüksekliği, MCS implantasyonu sonrası RV yetmezliği gelişeceğinin ilk göstergesidir. Daha yeni çalışmalarda RV yetmezliği, azalmış RV stroke volumu, pulmoner arter basıncı ve artmış sağ atrium basıncı ile karakterizedir (51-53). Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda VAD implantasyonu sonrası PVR'de iyileşme pulmoner arter basıncında azalma görülmekte ve pulmoner arter basıncı yüksek olmayan hastalarla aynı post-transplant sağkalıma sahip oldukları görülmektedir. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon MCS implantasyonu için kesin bir kenotraendikasyon oluşturmamalıdır (54,55).

Hemodinamik Parametreler: Pre-operatif komorbiditeler genelde akut veya kronik düşük perfüzyon, konjesyon yada ikisinin birden sonucudur. Hemodinaminin özellikle de kardiyak debinin mümkünse inotropik ve intraaortik balon pompası desteği ile arttırılması bir hastanın pre-operatif durumunu geliştirebilir (56).

İmplanttan 24 saat önce takılacak pulmoner arter kateteri çoğu hastada kardiyak indeksin ve hacim durmunun belirlenmesinin yanı sıra diüretik, vazodilatör ve inotropik desteğe kılavuzluk etmesi açısından faydalıdır. Ana hedeflerden biri sistemik vasküler rezistansın (SVR) 15 mm Hg veya daha aşağısına indirgenmesidir. Bu RV iş yükünün azaltılmasına, hepatik konjesyonun ve olası RVAD ihtiyacının en aza indirgenmesine yardımcı olacaktır. SVR 20 mm Hg'yi aşarsa ultrafiltrasyon ve inotrop ve vazodilatör tedavisi kullanılmalıdır. Geçici RVAD desteği de düşünülebilir. Vazodilatörler, inotropikler ve intra-aortik balon pompası kullanarak kardiyak indeksin arttırılması, tüm

organ sistemleri için durumu iyileştirir. Vazopressör ilaçların pre-operatif kullanımının kötü sonuçlarla ilişkili olduğu ispatlandığından, bu ajanların kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır (56).

Kardiyojenik şoktaki hastalar uzun dönem VAD için aday olmayabilirler. Yine de durumları karara köprü olacak şekilde kısa dönemli bir cihazla geçici destek için optimize edilebilir (57). BTT için parakorporeal gerçek biventriküler destek değerlendirilebilir (58). Yakın tarihli çalışmalarda LVAD implantasyonu sırasında, kalıcı veya geçici RVAD kullanımının, LVAD implantından sonra ertelenmiş RVAD'ye kıyasla sağ kalp yetmezliği veya pulmoner hipertansiyonu veya her ikisi birden olan seçilmiş hastalarda sonuçları daha da iyileştirdiğini belirtiyor (59). Erken mekanik destek uygulamasının kardiyojenik şok geçirmiş hastalarda başarılı uzun dönem LVAD desteğine fırsat verecek biçimde hemodinamik profili ve uç organ fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir.

Renal disfonksiyon: MCS implantasyonuna kontrendikasyon oluşturabilecek bir glomeruler filtrasyon hızı (GFR) henüz tanımlanmamıştır. Kalıcı ya da kısa dönem VAD implantasyonu sonrası renal fonksiyonların bozuk olması; mortaliteyi artırır, hospitalizasyonu uzatır, cerrahi sonuçları kötüleştirir ve kalp nakline kadar hastayı hayatta tutabilme ihtimalini azaltır (60). Post-operatif renal yetmezlik için bilinen tek risk faktörü ileri yaştır (61,62). VAD implantasyonu sonrası renal disfonksiyon genellikle altta yatan kardiyak outputtaki azlığa bağlı hipoperfüzyon ve renal konjesyon kaynaklıdır (63,64)

Operasyon sonrası hemodiyaliz gerekebilmekle beraber bu hastaların renal disfonksiyonu genellikle birkaç ay içerisinde düzelir. Uzun süreli hipoperfüzyona, hipertansiyona, diabete bağlı kronik renal disfonksiyonu olan hastalar ise kalıcı renal replasman tedavisine ihtiyaç duyabilirler.

Renal disfonksiyon VAD implantasyonu için kesin kontrendikasyon olmamasına rağmen kronik intrinsik renal hastalığı olan hastalara VAD implantasyonu yapılırken dikkatli olunmalıdır. VAD implantasyonu yapılan hastaların uzun süreli renal replasman tedavisi almaları başta enfeksiyon gibi birçok mortalite riskini arttırmaktadır (65). Birçok diyaliz merkezi bu tür hastalar için düzenleme yapsa da evde diyaliz en iyi seçenektir. Bu klinik durum daha fazla tecrübe ve klinik çalışma gerektirmektedir.

Hepatik Disfonksiyon: Kalp yetmezliği hepatik kan akımında azalmaya, venoz konjesyona ve oksijen saturasyonunda düşmeye bağlı olarak hepatik disfonksiyon oluşturabilir (66). Hepatik disfonksiyona bağlı koagulopati nedeniyle intraoperatif ve perioperatif dönemde kan transfüzyonu ihtiyacı artar.

Preload, afterload ve pulmoner vasküler resistansı iyileştirmek ve hepatik konjesyonu azalmak amacıyla vazodilatatörler kullanılabilir. Ultrafiltrasyon, İABP ya da kısa süreli destek sistemleri, hepatik konjesyonu azaltmak için kullanılabilir. Hepatik fibrozisin derecesini değerlendirmek ve ekstra kardiak hepatik hastalığın olup olmadığını belirlemek amaçlı KC biopsisi yapılabilir (67). Gerekli durumlarda K vitamini replasmanı yapılmalıdır.

Aort Kapak Hastalığı: VAD akışı kapalı bir döngü haline geleceğinden orta yada ciddi aort kapak yetmezliği, kapak onarımı ya da bioprotez kapak ile replasman yapılmadıkça hastalara VAD implantasyonu yapılmamalıdır. Protez ya da nativ aort kapak leafletlerinde füzyonu olan hastaların tamamen LVAD akımına bağımlı olduğu unutulmamalıdır, bu hastalarda cihaz disfonksiyonu ölümcül olabilir. Mekanik kapaklar trombüs riskini arttırdığı için hastalarda genellikle bioprotez kapaklar tercih edilir. Mekanik aort kapağı olan ve birkaç ay VAD desteğinde başarılı ile takip edilen hastalar bildirilmiş (68) olmasına rağmen genellikle bu hastalarda mekanik kapak bioprotez kapak ile değiştirilmekte yada mekanik kapak üzeri bioprotez bir yama ile kaplanmaktadır (69).

Sol ventrikül boşaltılmasının büyük bir bölümü VAD tarafından gerçekleştirileceği için aort kapağında var olan stenoz genelde VAD implantasyonundan önce düzeltme gerektirmez.

Mitral Kapak Hastalığı: Sol ventrikül ve mitral annuler dilatasyona bağlı mitral yetmezlik gelişir. Birçok vakada mitral yetmezliğin düzeltilmesine gerek kalmaz (70). Mitral stenoz LVAD dolumunu azaltacağı için ciddi mitral stenoz onarılmalıdır. Mekanik mitral kapağı olan hastalarda daha yüksek bir İNR değeri hedeflenirken ek mitral cerrahiye gereksinim yoktur.

Triküspit Kapak Hastalığı: Triküspit yetmezliği RV yetmezliğini arttırabilir. Genel görüş ciddi triküspit yetmezliğinin VAD implantasyonu ile birlikte düzeltilmesi yönündedir (70).

Şantlar: Farkedilmemiş patent foramen ovale ya da atrial septal defekt sağdan sola şant nedeniyle MCS implantasyonu sonrası hipoksemiye ve paradoks emboliye neden olabilir. Şant varlığı pre-operatif ve intraoperatif olarak araştırılmalı, var ise VAD implantasyonu sırasında onarılmalıdır.

Malnutrisyon: Malnutrisyon yara iyileşmesinde gecikme, bağışıklık sistemi fonksiyonlarında azalma, enfeksiyon riskinde ve mortalitede artış ile ilişkilidir (71,72) Pre-operatif serum albumin seviyesinin $<3,5$ g/dL, total protein seviyesinin <6 g/dL veya lenfosit sayısının $<0.85 \times 10^3/\text{mL}^3$ olması, yoğun bakım yatış süresini uzatır, sepsis riskini artırır ve hastaların transplantasyona kadar hayatta kalabilme ihtimallerini azaltır. Prealbumin, transferrin ve LDL kolesterol nutrisyonel durumu göstermede yardımcı parametrelerdir.

Obezite: Obesite kalp transplantasyonu sonrası kötü sonuçlarla ilişkili olmakla beraber morbit obesite kalp transplantasyonu için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Obezite kalp yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak kullanılan HeartMate II BTT ve DT çalışmalarında, vücut kitle endeksi (VKİ) $> 40 \text{ kg/m}^2$ çalışma amaçları açısından dahil edilmeme kriteriydi. Ancak yakın tarihli bir çalışma LVAD hastalarında obezitenin zararlı etkisi olmadığını hatta düşük vücut kitle endeksi olan bir hastaya göre daha iyi sonuçlara sahip olduğunu bildirmiştir (73).

Hematolojik Bozukluklar: Trombositopeni ve düşük hematokrit düzeyi kötü cerrahi sonuçlarla ilişkili iki parametreyi teşkil etmektedir. Hastaların etyoloji açısından inceden inceye değerlendirilmesi ve implant öncesinde tüm anormalliklerin düzeltilmesi gerekmektedir. Buna ek olarak operasyon sırasında ve hemen sonrasında kan ürünlerinin transfüzyona hazırlanması için pre-operatif olarak kan grubu ve crossmatch testleri yapılmalıdır.

Koagulopati: Pre-operatif anormal koagülasyon; hepatik disfonksiyon, anti-koagülan veya anti-platelet ilaç kullanımı yüzünden kalp yetmezliği hastalarında yaygın görülür. Bu ilaçların alımı implant öncesinde mümkün olduğunca kesilmelidir. Varfarin etkisini tersine döndürmek için K Vitamini verilebilir. Pre-operatif tromboz riski yüksek hastalara varfarin etkileri tersine dönünce sürekli heparin infüzyonu verilmelidir. Taze donmuş plazma infüzyonu da koagülasyon bozukluklarını gidermek için kullanılabilir.

Günümüzdeki tartışmalı bir konu, yakın zamanda ilaç kaplı stent takılan hastalarda peri-operatif dönem süresinde klopidoğrel kullanımı ile ilgilidir. Bu konuda karar vermeye kılavuzluk edecek veri çok az olduğundan her hasta için riskleri ve faydaları ayrı ayrı tartışılmalıdır.

Heparine bağlı trombositopeni (HIT) LVAD implantasyonu için üstünde düşünülmesi gereken bir pıhtılaşma anormalliğidir (74). Tüm hastalarda rutin olarak denetlenmese de trombosit sayımı 150,000 düzeyinin altında olan veya yakın zamanda %20'den fazla düşüş yaşamış olan hastalarda pre-operatif olarak değerlendirilmelidir. Laboratuvar değerlendirmesi koagülasyon profilini ve heparin antikor analizini içermelidir. Bu değerlendirme tromboelastogramı da içerebilir. International Normalized Ratio (INR) değeri 2,5 düzeyinin üzerinde ve trombosit sayısı 50.000 düzeyinin altında olan hastalara VAD implantasyonu yapılmamalıdır.

Psikososyal durumlar: İmplant edilen cihazın harici sistem bileşenlerinin kullanımı ve steril driveline çıkış bakımını yapamayacak veya hareket edip egzersiz yapmaları risk teşkil edecek nörolojik ve psikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalar VAD desteği için uygun değildir. Aynı şekilde VAD implantasyonu yapılacak hasta; cihaz ile ilgili acil durumları algılayabilecek bilişsel düzeye sahip olmalıdır (75). İşitilebilir üfürümü veya periferik arter hastalıkları, diyabetik veya 60 yaş üzerinde olan hastalar, önemli stenoz veya kararsız plak olup olmadığını değerlendirmek için karotis ultrason incelemesinden geçirilmelidirler. Daha önce serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş olan hastalarda pre-operatif incelemeye bilgisayarlı tomografi (BT) taraması veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dahil edilmelidir.

Hastanın bakım talimatlarını anlama ve riayet etme yeteneğini değerlendirmek için psikiyatrik bozukluklar, madde suistimali ve diğer psikososyal sorunlar araştırılmalıdır. Yakın tarihte madde suistimali olan veya koopere olmama öyküsü bilinen hastalar uygun olmayabilirler. Yeterli aile/bakıcı desteği, konut ve çevre altyapısı da potansiyel VAD adaylarını belirleyici ilave unsurlardır. Mutlak bir gereksinim olmasa da VAD hastalarının yakınlarında gerektiğinde destekleyici bakım sağlayabilecek aile bireyleri veya arkadaşları olmalıdır. Hastaların izlem ziyaretlerine gelebilmek için güvenilir ulaşım yöntemlerine erişimleri olması ve acil durumlarda tıbbi yardım çağırabilmek için elverişli, güvenilir telefon hizmeti almaları zorunludur.

1.2.4. İdeal cihaz

İdeal destek cihazı; dayanıklı, uygun sistemik debiyi sağlayabilen, fiziksel aktiviteyle orantılı metabolik ihtiyaçları karşılayabilen, küçük, hafif, sessiz, immune yanıt meydana getirmeyen yapıda, enfeksiyona rezistansı olan, tromboz-kanama-hemoliz riskinin minimal olduğu ve antikoagulasyona ihtiyaç olmayan cihaz olarak tanımlanabilir. Ayrıca tam olarak kolayca implante edilebilmeli, eksternal bir güç kaynağına ihtiyaç duymamalı ve ucuz olmalıdır. Hiç kuşkusuz böyle bir cihazın üretimi için günümüz teknolojisi yetersiz kalmaktadır.

Özellikle intrakorporeal yerleşimli ilk nesil destek cihazlarının başlıca problemleri; büyük yapıları nedeniyle daha fazla cerrahi travma yaratmaları ve buna bağlı enfeksiyon gibi komorbiditeler, biyoprotez kapaklar nedeniyle sınırlı kalıcılık ve RV desteği ihtiyacının daha fazla gözlenmesidir (76).

İkinci nesil cihazlarda ise aksiyel akım pompalarında hareket eden tek parçanın olması ve daha küçük olmaları dayanıklılık problemini azaltmış görünmektedir. Bununla birlikte trombojenisitede bir miktar artış söz konusudur. Diğer bir konuda fizyolojik olmayan devamlı akımın olası sakıncalarıdır. Edinsel von willebrand faktör (vWF) eksikliği ve gastrointestinal arteriyovenöz malformasyon insidansında devamlı akıma bağlı bir miktar artmış görülmekle birlikte bu konudaki deliller henüz yeterli görülmemektedir (55-59).

Kuzey Amerika’da günümüzde en sık kullanılan 2. nesil cihaz, transplantasyona köprüleme için 2008 yılında alınmış FDA onayı bulunan Heartmate II’dir. Bu cihazla transplantasyona köprüleme için implante edilmiş olguların %75’inde transplantasyon veya tam iyileşme amacına ulaşılmış, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi düzelmiştir. Kanama nedeniyle revizyon, nörolojik olay, driveline enfeksiyonu ve RV yetmezliği izlenmiştir. Heartmate II şu an kalıcı tedavi için de FDA onayı almıştır.

Üçüncü nesil cihazlar hidrodinamik veya manyetik mekanizmalarıyla sentrifugal impeller başını hareket ettirerek çalışmakta ve diğer nesil cihazlarla ilgili problemleri aşma iddiasını taşımaktadır (77). Perkutan kabloları ve çevre üniteler modifiye edilmiştir.

1.2.5. Uzun dönem destek cihazları

Günümüzde sıklıkla kullanılan uzun dönem ventrikül destek cihazları ve özellikleri ile ilgili bilgiler Tablo 1.8’de özetlenmiş olup, şuan tüm dünyada olduğu gibi kliniğimizde de en sık kullanılan iki cihazdan ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Heartmate II VAD (Thoratec Corporation, Pleasanton, CA) 290 gr ağırlığında ve 63 mL hazneye sahip aksiyel akıma sahip peritoneal bir cep hazırlanarak implante edilen bir pompa ve hasta üzerine giydirilen bataryalar ve kontrol ünitesinden oluşmaktadır. Kalbin apeksine yerleştirilen inflow kanülü ile kanı pompa içine alıp çıkan aortaya anastomoz edilen outflow kanülü ile kanı periferik pompalar. 10L/dk’ya kadar debi sağlayabilmektedir.

HVAD (Heartware inc.): 160 gr ağırlığında ve 50 mL hazneye sahip, devamlı akım veren, sentrifugal yapıda kanla kontakt oluşturmeyen LVAD’dır. İmpeller pasif manyetik ve hidrodinamik mekanizmanın kombinasyonu ile dönmektedir. 2 motora sahip olduğundan arızalara karşı daha güvenilirdir. Pompa dakikada 2000-3000 kez dönerek 10 lt’ye dek debi sağlayabilmektedir.

Tablo 1.8. Güncel olarak klinikte kullanılan ve test edilmiş MCS cihazları.

Güncel Olarak Klinikte Kullanılan ve Test Edilmiş Mekanik Dolaşım Desteği (MCS) Cihazları						
Cihaz	Üretici	Tip	İmplantasyon Metodu	Destek Süresi	Destek Tipi	İzin Durumu
Abiomed AB5000	Abiomed	1. Jenerasyon Pulsatil	Ekstrakorporeal	Kısa süreli	Biventriküler	Kısa süreli destek açısından sol ventrikül veya biventriküler destek sistemi olarak FDA tarafından onaylanmıştır.
Abiomed BVS 5000	Abiomed	1. Jenerasyon Pulsatil	Ekstrakorporeal	Kısa süreli	Biventriküler	Kısa süreli destek açısından sol ventrikül veya biventriküler destek sistemi olarak FDA tarafından onaylanmıştır.
Tandemheart	Cardiacassist Inc.	3. Jenerasyon Sentrifugal	Ekstrakorporeal	Kısa süreli	Biventriküler	FDA tarafından 6 saatten uzun sürecek ve tam CPB gerektirmeyen prosedürlerde kullanımı onaylanmıştır.
Impella	Abiomed	2. Jenerasyon Aksiyel	Ekstrakorporeal	Kısa süreli	Sol Ventrikül Destek Sistemi	6 saatten uzun sürecek mekanik dolaşım desteği girişimlerinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.
Centrimag	Thoratec	3. Jenerasyon Sentrifugal	Ekstrakorporeal	Kısa süreli	Biventriküler	Cihazın 30 gün ve üzeri destek için kullanımına dair olarak ABD’de devam eden çalışmalar bulunmaktadır. Ancak 6 saatten daha uzun sürecek dolaşım desteği gereksinimi için kullanımı onaylanmıştır.
Thoratec PVAD (Paracorporeal Ventricular Assist Device)	Thoratec	1. Jenerasyon Pulsatil	Ekstrakorporeal	Uzun dönem	Biventriküler	FDA tarafından BTT yaklaşımı için kullanımı 1995 yılında, post-kardiyotomi sürecinde toparlanma için kullanımı 1998 yılında onaylanmıştır.
IVAD (Implantable VAD)	Thoratec	1. Jenerasyon Pulsatil	Intrakorporeal	Uzun dönem	Biventriküler	2004 yılında BTT yaklaşımında sadece internal implantasyon için FDA onayı almıştır.
EXCOR	Berlin Heart	1. Jenerasyon Pulsatil	Ekstrakorporeal	Uzun Dönem	Biventriküler	HDE (Humanitarian Device Exception) kategorisinde, BTT ve Bridge to Recovery yaklaşımı için FDA onayı beklemekte
Syncardia TAH	Syncardia Systems	1. Jenerasyon Pulsatil	Intrakorporeal	Uzun Dönem	Biventriküler	Biventriküler yetmezlik tablosunda kardiyak transplantasyon bekleyen hastalarda BTT yaklaşımı ile kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.
						Nadiren post-kardiyotomik destek amacıyla kullanılmaktadır
						Kısa süreli destek
						Nadiren sol ventriküler destek sistemi olarak kullanılmakla birlikte, genellikle sağ ventrikül veya biventriküler destek sistemi amacı ile veya uygun hastalarda pediatrik destek amacıyla kullanılmaktadır.
						Yeni jenerasyon cihazların geliştirilmesi ile birlikte kullanımı azalmıştır.
						Klinik Deneyler
						BTT

Tablo 1.8 (Devam). Güncel olarak klinikte kullanılan ve test edilmiş MCS cihazları.

Cihaz	Üretici	Tip	İmplantasyon Metodu	Destek Süresi	Destek Tipi	İzin Durumu	Güncel Kullanım
Abiocore Implantable Replacement Heart	Abiomed	1.Jenerasyon Pulsatil	Intrakorporeal	Uzun Dönem	Biventriküler	FDA tarafından HDE (Humanitarian Device Exception) olarak Destination Therapy yaklaşımı için onaylanmıştır.	Pek az merkezde implantasyonu yapılmaktadır.
Novacor	World Heart	1.Jenerasyon Pulsatil	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	Kuzey Amerika, Avrupa Birliği ve Japonya'da BTT yaklaşımı için kullanımı onaylanmıştır.	Pazardan çekilmiştir.
Heartmate XVE	Thoratec	1.Jenerasyon Pulsatil	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	FDA tarafından 2001 yılında BTT, 2003 yılında da DT yaklaşımı için onay çıkmıştır.	Yeni jenerasyon cihazların geliştirilmesi ile kullanımı azalmıştır.
Jarvik-2000	Jarvik Heart	2.Jenerasyon Aksiyel	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	Jarvik-2000 Avrupa'da BTT ve DT yaklaşımı açısından CE Mark sertifikası almış olmakla beraber, çocuklarda kullanılabilecek versiyonları geliştirilme aşamasındadır.	BTT yaklaşımı açısından FDA onayı için klinik çalışmalar devam etmektedir.
Micromed DeBakey VAD	Micromed	2.Jenerasyon Aksiyel	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	Avrupa'da BTT ve Bridge to Decision yaklaşımı ile kullanımı onaylanmış olmakla birlikte, pediatrik olarak kullanılabilen türü, ABD'de FDA onayı alarak klinik kullanıma girmiştir.	ABD'de BTT yaklaşımında kullanımına dair çalışmalar yapılmaktadır.
Synergy Pocket Micro-Pump VenAssist	Circulite	3.Jenerasyon Sentrifugal	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	2007 yılı Haziran ayında CE Mark çalışmasına dahil edilmiştir.	Klinik Çalışma aşamasında
Incor	BerlinHeart	3.Jenerasyon Aksiyel	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	Avrupa'da kullanımı onaylanmıştır	2009 yılında ABD'de klinik çalışmalara başlanmıştır.
HVAD	Heartware	3.Jenerasyon Sentrifugal	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	2009 yılı Ocak ayında CE Mark onayını almıştır.	ABD'de BTT çalışmalarını 2009 yılında tamamlamıştır.
DuraHeart	Terumo	3.Jenerasyon Sentrifugal	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	CE onayı alınmış olmakla birlikte, FDA onayı için çalışmalar Ocak 2010 yılında başlatılmıştır.	Klinik Çalışma aşamasında
World Heart	Levacor	3.Jenerasyon Sentrifugal	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	ABD Federal yasaları tarafından BTT yaklaşımı ile deneysel olarak kullanımı kısıtlanmış olmakla birlikte, güncel olarak Amerika Birleşik Devletleri dışında kullanımı bulunmamaktadır.	Klinik Çalışma aşamasında
Evaheart Medical	EVAHEART LVAS	3.Jenerasyon Sentrifugal	Intrakorporeal	Uzun Dönem	LVAD	BTT yaklaşımında kullanılması FDA onayı için 2010 yılında klinik çalışmalara başlanmıştır.	Klinik Çalışma aşamasında

1.2.6. Cerrahi

1.2.6.1. İntraoperatif dönem

VAD çoğunlukla KPB altında implante edilir. RV fonksiyonları, apikal trombüs, septal defekt, asandan aortada plak, aort ve pulmoner kapak yetmezliği, kanül pozisyonu, ventriküler septum şiftinin değerlendirilmesi için intraoperatif transözefageal EKO şarttır. Cerrahinin basamaklarını KPB' a hazırlık ve giriş, inflow kanülünün yerleştirilmesi (genellikle LV apeksi, bazen sol atriyum), outflow kanülünün yerleştirilmesi (genellikle asandan aorta), havanın çıkartılması, cihazın çalıştırılması ve KBP'den çıkış oluşturur. RV desteği içinse sıklıkla sağ atriyum (inflow) ve pulmoner arter (outflow) kullanılır. Bu olguların çoğu 8-24 saat sonra heparinize edileceğinden hemostaz rutin kalp cerrahisine göre çok daha agresif yapılmalıdır.

1.2.6.2. Postoperatif dönem

Erken dönemde kritik organ perfüzyonunun sağlanması için uygun destek verilmesi, sistemik vasküler rezistansın korunması, inflow kanülün malpozisyonunun tanınması, kanama, tamponad, sadece sol destek takılan olgularda RV fonksiyonlarının korunması ve sonrasında enfeksiyon, hemorajik ve tromboembolik komplikasyonlar önemli başlıklardır. Interagency Registry for Mechanical Circulatory Support (INTERMACS) veritabanı FDA onaylı destek cihazlarının sonuçlarını içermektedir. Oluşabilecek komplikasyonlar 1000 hastanın üzerindeki seride ortaya konmuştur (78).

1.2.6.3. Kanama

Olguların yaklaşık 1/4'üne yakın kısmında kanama problemi görülebilir. Özellikle sağ ventrikül fonksiyonları bozulmuş, karaciğer konjesyonu sonucu koagülasyonu bozuk, nutrisyonu yetersiz, uzun KBP sonrası postkardiyotomi şok gelişmiş ve bu nedenle trombosit disfonksiyonu bulunan olgular daha büyük risk altındadır.

1.2.6.4. Enfeksiyon

Enfeksiyon olguların yarısını etkileyen ve durabiliteyi kısıtlayan önemli sorunlardan biridir. REMATCH çalışmasında sepsis en önemli ölüm nedeni olarak gösterilmiş ve kaybedilen 52 olgunun 20'sinde mortaliteden sorumlu tutulmuştur (79). Enfeksiyon cihazın çeşitli bölümlerini tutabilir. Endokardit ve mediastinit gibi ciddi

durumlardan kablo çıkış yeri enfeksiyonuna uzanan geniş bir spektrum gösterebilir. Akciğer enfeksiyonları önemli morbidite nedenidir. Malnütrisyon, diyabet, renal ve immün yetmezlik enfeksiyon riskini arttırmaktadır. En sık görülen etkenler Staphylococcus, Pseudomonas, Enterococcus ve Candida'dır (80). Bazı olgular konservatif tedaviyle izlenebilir hale gelirken bir grupta cerrahi eksplorasyon veya transplantasyon gerekir. İlginç olarak ciddi cihaz enfeksiyonlarında kalp nakli uygulanması postoperatif dönemdeki immünsüpresyona rağmen oldukça iyi sonuç vermektedir (81).

1.2.6.5. Tromboemboli

Tromboemboli çeşitli ağırlıkta nörolojik olaylara sebep oluşturmaktadır. INTERMACS veritabanına göre %2.87 oranında görülmektedir (78). Bunların yaklaşık yarısı geçici ve kısa süreli olmuştur. VAD'ların tamamına yakınında warfarin ile antikoagülasyon uygulanır. Antinflamatuar etkisinden de faydalanılmak üzere ASA ve yeterli görülmezse dipiridamol ve klopidoğrel eklenir.

1.2.6.6. Cihaz problemleri

REMATCH çalışmasında cihazlarla ilgili problemler 2. sıklıktaki mortalite nedenidir. İlk yılda cihazla ilgili sorunlar %13 iken desteğin 2. yılında bu oran %63'e çıkar. Ancak cihazların güvenilirliği giderek artmıştır. INTERMACS veritabanına göre bu oran ilk yıl için %2'dir (78). Cihaz fonksiyon bozuklukları sistemin herhangi bir komponentinde oluşabilir. İnflow, outflow, pompa hazneleri, kablolar, enerji kaynağı ve kontrol ünitesi etkilenebilecek bölümlerdir. Cihazın durması halinde nativ ventriküller görev görür ve bazen acil reoperasyon ile cihazın değiştirilmesi gerekebilir.

1.2.6.7. Sağ ventrikül yetmezliği

LVAD takılan olguların yaklaşık %20'sinde RV yetmezliği gelişir ve önemli ölçüde mortaliteyi artırır. RV yetmezliği INTERMACS tarafından düşük kardiyak output, yüksek santral venöz basınç, düşük sol ventrikül dolum basıncına yol açan ve 14 günden uzun süreli inotrop infüzyonu veya ECMO ya da RVAD gerektiren bir durum olarak tanımlanmıştır (79). Geniş bir seride RV yetmezliği %38,9 oranında görülmüş ve 108 olguluk serinin 14'ünde RVAD takılmak zorunda kalınmıştır (82). RV yetmezliği 30 günlük mortaliteyi arttıran ve oluşmasında hem ventrikülün hem de pulmoner yatağın önemli olduğu bir tablodur. Oluşumunda etkili perioperatif faktörler miyokardiyal

stunning, iskemi, enfarktüs, hava embolisi ve aritmidir. LV dekompresyonuna bağlı septumun deviasyonu da RV fonksiyonlarını olumsuz etkiler (83). Daha önce varolan RV disfonksiyonu LVAD takıldıktan sonra preload artışıyla bariz hale gelebilir. Düşük pulmoner basınç (ortalama ve diyastolik), düşük RV atım hacmi ve indeksi ile birlikte ise RV kontraktilite bozukluğuna işaret etmektedir. Pulmoner vasküler rezistans yüksekliği ve pulmoner arter basıncı risk faktörü değildir (84). RV yetmezliği santral venöz basınçta yükselme, sol doluşun azalması, düşük cihaz debisi, ve sistemik perfüzyonun bozulmasıyla ortaya çıkar. Fosfodiesteraz inhibitörleri inhale nitrik oksit ve sağ ventrikülün inotropla agresif desteği RVAD gereksinimini azaltmıştır. Kan ürünü kullanımı pulmoner vasküler rezistansa olumsuz etkilemektedir. Antifibrinolitik ajan kullanımı bu nedenle RVAD kullanımı insidansını ve mortaliteyi azaltmıştır (85). RVAD gerektiğinde geç kalınmaması ve 24 saat içerisinde implantasyon mortaliteyi düşürmektedir (86).

1.2.6.8. Cihazların kalp nakline etkisi

VAD özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan olgularda pulmoner arter basıncını düşürerek kalp nakli sonrası RV disfonksiyonu riskini azaltmaktadır. Hemodinamisi bozuk olgularda önce destek cihazıyla stabilizasyon sağlandıktan sonra yapılan kalp transplantasyonunun daha başarılı olduğu görünmektedir (87). Ancak kanın yabancı yüzeylerle teması bazı immün etkiler ortaya çıkarmaktadır. Itescu ve John bazı spesifik immün etkiler bildirmiştir (88) Bu olgularda uygulanan transplantasyonda rejeksiyon riski artmaktadır. Plazmaferez, immünglobulin ve siklofosfamid tedavisinin bu immün etkileri azaltacağı ve rejeksiyon ihtimalini azaltacağı belirtilmektedir (89).

2. HASTALAR VE METOD

Çalışmaya Ocak 2011 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından, elektif şartlar altında sol ventrikül destek sistemi (LVAD) implantasyonu yapılmış olan hastalar dahil edildi. Hastalara ait veriler prospektif şekilde, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Veritabanı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Veritabanı Elektronik Hasta Dosyaları, Epikriz Formları ve Laboratuar Sonuçları ile preoperatif dönemde hastalardan alınan anamnezlerden elde edildi.

Çalışmaya dahil edilmek için değerlendirilen tüm hastalar, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı konseylerinde kalp yetmezliği tanısı ile değerlendirilip, mekanik dolaşım desteği sistemi implantasyonu kararı alındıktan sonra operasyon öncesi Ekokardiyografi, rutin laboratuar tetkikleri, kan ve kan ürünü hazırlıkları, solunum fonksiyon testleri, kan gazı tetkikleri gibi hazırlıkları yapıldı. Hastalara, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nın önerisi ile kan ve idrar kültürleri alındı ve operasyondan iki saat önce başlayıp operasyon sonrası 48. saate kadar devam eden ve günde bir kere intravenöz yoldan 500 mg levofloksasin, günde iki kere intravenöz yoldan 1 gram vankomisin, operasyondan bir gece önce her iki burun deliğine pomad şeklinde mupirosin, günde bir kere oral yoldan 600 mg rifampisin ve günde 1 kere intravenöz yoldan flukonazol içerecek şekilde antibiyotik profilaksisi uygulandı. Hastalara operasyon odasında, kardiyopulmoner by-pass desteği altında, kardiyoplejik olarak indüklenen kardiyak arrest ve kross-klemp uygulaması olmaksızın çalışan kalpte sol ventrikül destek sistemi implantasyonu yapıldı. Mekanik dolaşım sistemi implantasyonu işlemi esnasında, kardiyak apeks ekspozite edildikten sonra, sol ventriküle tekabül edecek projeksiyonda kardiyak puncher ile ventrikülden sirküler morfolojide bir parça eksize edildi ve kalp üzerinde oluşturulan bu alana LVAD pompasının inflow kanülü, kanül ağzı mitral orifise doğru bakacak şekilde yerleştirildi. Side-klemp konulmasını takiben aorta-outflow greft anastomozunun son dikişi geçildikten sonra cihaz çalıştırılarak hava çıkarma işleminin ilk aşaması yapıldı, side-klemp kaldırılmadan önce klempin tuttuğu aort segmentine bir adet aortik iğne saplanarak hava çıkarma işleminin ikinci aşaması da tamamlandı ve cihaz çalışma

verimliliği, outflow grefti uzunluğu, greftin kink yapması gibi durumlar tekrar kontrol edildikten sonra, kalp rezerve volüm ile dolduruldu LVAD desteği arttırılırken KPB desteği azaltılarak sonlandırıldı. Dekanülasyon işleminin tamamlanmasından sonra kanama kontrolüne geçildi. Kanama kontrolü tamamlandıktan sonra, hastaların transplantasyon gibi tekrar sternumun açılmasını gerektirecek bir operasyona alınmaları ihtimaline karşı, adezyon önleyici bariyer kullanıldı ve sonrasında sternum cilt ve cilt altı dokular anatomik plana uygun bir şekilde kapatıldı ve operasyon tamamlanarak hastalar, erken postoperatif takip için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesine alındı. Hastalara yoğun bakım takibi sürecinde postoperatif 24. saatten sonra antiagregan ve antikoagulan tedavi verilmeye başlandı. Bu amaçta INR düzeyleri her iki cihaz için de 2-2,5 seviyelerine yükseltilene kadar, aPTT düzeyleri sürekli kontrol altında tutularak heparin ve varfarin tedavisi verildi. Hastalar klinik ve hemodinamik stabiliteleri sağlandıktan sonra Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yataklı Servisi'ne çıkartıldı. Servis takipleri esnasında rutin fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri ile takip edilen hastalar, servis gözleminin ardından ek bir sorun bulunmaması durumunda rutin poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu edildiler.

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi SPSS Paket Programı v.20 (IBM Inc.) ile yapıldı. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde Mann-Whitney U, İki Ortalama Arası Fark Testi, Ki Kare Testi, Pearson-Spearman Korelasyon Analizi Testi ve Tanımlayıcı İstatistiksel Testler kullanıldı. Güven aralığı %95 olarak belirlendi ve 0,05 değerinden daha düşük olarak bulunan p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

2.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilecek hastaların tamamında aranacak kriterler,

- 1) Ekokardiyografik olarak, etyolojisi fark etmeksizin kalp yetmezliği tanısı almış olmak ($EF < \%25$),
- 2) Kalp yetmezliği tanısı ile Akdeniz Üniversitesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ve Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı konseylerine çıkartılarak, “köprüleme (bridge to transplantation) veya kalıcı (destination therapy)” yaklaşımı ile uzun dönem mekanik dolaşım desteği sistemi implantasyonu onayı almış olmak,

3) LVAD implantasyonunun elektif şartlarda yapılmış olması (4), hem köprüleme, hem de destination therapy için daha önce belirtilen endikasyonları sağlıyor olmak şeklinde belirlendi.

İmplantasyon işlemi sonrasında ilk 30 günlük süre içerisinde mortalite, transplantasyon gibi sebeplerden ötürü uzun dönem mekanik dolaşım desteği sonlandırılan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

2.2. Çalışma Grupları

Çalışmaya LVAD implantasyonu yapılan 77 hastadan, dahil edilme kriterlerini karşılayan 55 tanesi dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen ilk Heartware imlantasyonu 22 Şubat 2011 tarihinde yapılırken, ilk Heartmate II implantasyonu bundan 540 gün sonra 15 Ağustos 2012 tarihinde yapıldı. Toplamda 22 hasta kriterlere uymadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubunda değerlendirilen ve Heartware implantasyonu yapılan iki hastada tekrarlayan cihaz içi trombüs sebebi ile cihaz değişimi yapıldı, bu hastalardan bir tanesi ikinci implantasyonundan sonra post-operatif 10. günde hayatını kaybettiği için çalışma dışı bırakıldı. Bu hastalar, yapılan ikinci implantasyon için yeni bir hasta gibi değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubunda değerlendirilen 3 hastaya LVAD ile desteklendiği süreç içerisinde transplantasyon yapılmış olmakla beraber bu hastalardan bir tanesinde transplantasyon işlemi LVAD implantasyonu sonrası 9. günde gerçekleştiği için, hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalara mekanik dolaşım desteği sistemi olarak Heartmate II (Thoratec) veya HVAD (Heartware) implantasyonu yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar temelde implante edilen cihaza göre olmak üzere, implantasyon amaçlarına, kalp yetmezliğinin etyolojisine, INTERMACS sınıflarına ve cinsiyetlerine göre gruplara ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik veriler, çalışma grubunun tamamı için ve implante edilen cihaza göre gruplandırılmış halde Tablo 2.1. içerisinde verilmiştir.

Tablo 2.1. Çalışma gruplarına ait demografik veriler.

Parametre	Tüm Hastalar		Heartware		Heartmate II		İstatistiksel Değerlendirme			
Hasta Sayısı	55		35		20					
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın				
Cinsiyet	48	7	30	5	18	2	p=1			
BMI	25,83±4,34		25,49±4,61		26,42±3,86		p=0,436			
BSA	1,87±1,77		1,86±0,17		1,89±0,18		p=0,542			
Yaş	49,84±10,82		47,43±10,782		54,05±9,79		p=0,028*			
Tanı	DKMP	İKMP	DKMP	İKMP	DKMP	İKMP				
	29	26	19	16	10	10	p=0,759			
Takip Süresi	417,55±281,849		495,06±298,357		281,90±189,854		p=0,012*			
Redo Operasyon	5		3		2		p=1			
İmplantasyon Amacı	BTT	DT	BTT	DT	BTT	DT				
	35	20	26	9	9	11	p=0,03*			
INTERMACS	1	2	3	1	2	3				
	3	21	30	2	13	19	1	8	11	
EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR										
EF	22,31±4,013			23,60±5,45			20±3,808			p=0,682
LA	5,18±0,77			5,42±0,82			5,4±0,55			p=0,073
LVEDD	6,88±0,085			6,88±1,29			7,06±0,66			p=0,226
LVESD	6,12±0,86			6,04±1,25			6,4±0,66			p=0,387
PAB	51,69±14,12			49,32±7,86			50,86±19,85			p=0,082
TAPSE	16,21±3,22			14±3,39			14,2±2,86			p=0,551
RVFAC	32,76±12,15			31,4±12,44			31,2±13,10			p=0,730
LABORATUAR DEĞERLERİ										
HEMOGLOBİN	12±1,86			12,38±2,98			12,22±2,16			p=0,337
TROMBOSİT	246.874,55±103.992,76			271.400±113.654,3			198.820±117.948,133			p=0,336
BUN	26,09±14,99			27,2±15,928			39,8±28,665			p=0,820
KREATİNİN	1,19±0,48			1,08±0,48			1,81±0,85			p=0,416
Serum Na ⁺	136,62±4,684			138,8±1,64			132,6±6,804			p=0,580
Serum K ⁺	4,38±0,62			4±0,43			4,82±0,45			p=0,400
Total Protein	6,05±0,78			5,93±1,15			6,08±1,17			p=0,937
Albumin	3,46±0,58			3,3±0,387			3,44±0,507			p=0,859
Direkt Bilirubin	1,23±1,35			2,44±1,25			1,95±2			p=0,195
Total Bilirubin	1,83±1,76			3,58±1,69			2,57±1,83			p=0,294
Postop. Yoğun Bakım Yatışı	12,6±10,69			10,4±3,28			11,6±5,12			p=0,434
Postop. Total Hospitalizasyon	33,04±29,67			32,2±10,663			62,6±79,308			p=0,164

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilerek implante edilen cihaza göre gruplanan tüm hastalara ait Tablo 2.1. içerisinde verilen bilgilere göre yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda çalışma grupları arasında yaş değişkeni açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmüş olup ($p=0,028$ $p<0,05$), Heartmate II implantasyonu yapılan grubun daha yaşlı olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında gözlenen bu fark ile gruplara bağımlı olarak toplam takip süresi üzerinde etkisi değerlendirmek için yapılan değerlendirmede yaş ile takip süresi arasında düşük bir negatif korelasyon olduğu görülmüştür ($p=0,007$, $r=-0,364$).

Gruplar arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı görülen bir diğer parametre de takip süreleri ($p=0,012$) olmakla beraber, toplam takip süresi $417,55\pm281,849$ gün, Heartware implante edilen hastalarda takip süresi $495,06\pm298,357$ gün, Heartmate II implante edilen hastalarda ortalama takip süresi $281,90\pm189,854$ gün olarak görülmüştür. Cihazların implantasyon amaçlarına yönelik olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede, Heartware'in anlamlı şekilde "Bridge to Transplantation" yaklaşımı için daha fazla kullanıldığı görülmüştür ($p=0,03$).

Yukarıda bahsedilen üç parametre haricinde gruplar arasında preoperatif ekokardiyografik tetkikler, hemogram tahlilleri, biyokimyasal tahliller ve redo operasyon gibi teknik veya anatomik zorluklar açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşturan başka bir parametre görülmemiştir.

Hastalara perioperatif dönemde kullanılan kan ve kan ürünleri incelendiğinde; tüm gruplarda ortalama $2,18\pm1,32$ ünite eritrosit süspansiyonu ve $1,69\pm1,41$ ünite TDP kullanımı olmuşken, bu değerlendirme gruplamalara bağımlı olarak yapıldığında Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda ortalama $2,15\pm1,43$ ünite eritrosit süspansiyonu, $1,75\pm1,20$ ünite TDP, Heartware implantasyonu yapılan hastalarda ortalama $2,2\pm1,27$ ünite eritrosit süspansiyonu ve $1,66\pm1,53$ ünite TDP kullanımı olduğu görülmüş olup, gruplar arasında perioperatif kan ($p=0,697$) ve TDP ($p=0,509$) kullanımları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sol ventrikül destek sistemi implantasyonu işlemi sırasında hastalarda kross-klemp ve kardiopleji ile indüklenen kardiyak arrest olmaksızın verilen kardiopulmoner destek süreleri gruplamadan bağımsız olarak değerlendirildiğinde ortalama $101,76\pm37,04$

dakika olarak görülürken, bu değerlendirme gruplamalara bağımlı olarak yapıldığında, Heartmate II implante edilen hastalarda intraoperatif kardiyopulmoner bypass ise dolaşım desteği süresi ortalama $110,25 \pm 23,14$ dakika, Heartware implante edilen hastalarda ise $96,91 \pm 42,59$ dakika olarak gözlenmiş ve kardiyopulmoner bypass ile dolaşım desteği süreleri arasında Heartware lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,009$) Yapılan istatistiksel değerlendirmede, intraoperatif kardiyopulmoner bypass desteği süresi ile perioperatif eritrosit süspansiyonu kullanımı arasında anlamlı bir korelasyon görülemezken ($p=0,189$), TDP kullanımı ile zayıf bir pozitif korelasyon izlenmiştir ($p=0,01$ $r=0,344$).

Hastalarda postoperatif dönemde hastane içerisinde veya taburcu olduktan sonra meydana gelen komplikasyonlar ve istatistiksel değerlendirmeler Tablo 3.1. içerisinde verilmiştir. Bu tablodaki verilere göre postoperatif dönemde, cihaz içi trombüs görülme oranı Heartware’de istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek görülmüş olup ($p=0,042$), bu duruma sebep olabilecek etmenlerden birisi olan preoperatif trombosit sayısı ile cihaz içi trombüs görülmesi arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p=0,117$).

Çalışmaya dahil edilen hastalardan toplam 3 tanesinde erken postoperatif dönemde yoğun kanamaya bağlı revizyon ameliyatı yapıldı. Revizyon ameliyatı uygulanan bu 3 hastadan 2 tanesi Heartmate II, bir tanesi de Heartware implante edilen grupta yer almaktaydı. Postoperatif dönemde görülen bir diğer komplikasyon olan gastrointestinal kanama meydana gelmesinde, Heartware ve Heartmate II implantasyonu yapılan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,131$).

Sol ventrikül destek sistemi implantasyonu yapılan hastalarda sıklıkla görülen komplikasyonlardan bir diğeri olan serebrovasküler olay meydana gelmesi durumu iskemik veya hemorajik SVO olarak ayırt edilmeksizin iki cihaz açısından incelendiğinde, toplam 21 SVO’nun, 17 tanesi Heartware’de, 4 tanesi Heartmate II’de görülmüş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,036$). SVO tablosu iskemik ve hemorajik olarak ikiye ayrılarak incelendiğinde, toplamda 16 iskemik SVO’nun, 14 tanesi Heartware, 2 tanesi Heartmate II implante edilen hastalarda görülmüş olup, iki grup arasında görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,018$) görülmüş olup, durum hemorajik SVO’lar açısından incelendiğinde ise toplam 9 hemorajik SVO’nun, 7 tanesi Heartware, 2 tanesi Heartmate II implante edilen hastalarda izlenmiş, bu durum istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülmemiştir ($p=0,462$).

Tablo 3.1. Postoperatif dönemde meydana gelen komplikasyonlar.

Komplikasyon	Tüm Hastalarda	Heartware	Heartmate II	İstatistiksel Değerlendirme
Cihaz İçi Trombüs	11 (%20)	10 (%28,6)	1 (%5)	p=0,042*
GİS Kanama	4 (%7,3)	1 (%2,9)	3 (%15)	p=0,131
Toplam SVO	21 (%38,2)	17 (%48,6)	4 (%20)	p=0,036*
İskemik SVO	16 (%29,1)	14 (%40)	2 (%10)	p=0,018*
Hemorajik SVO	9 (%16,4)	7 (%20)	2 (%10)	p=0,462
Driveline Yeri Enf.	18 (%32,7)	8 (%22,9)	10 (%50)	p=0,039*
Mortalite	%45,5 (n=25)	%51,4 (n=18)	%35 (n=7)	p=0,239
Karaciğer Yetmezliği	22 (%40)	16 (%45,7)	6 (%30)	p=0,252
Böbrek Yetmezliği	22 (%40)	15(%42,9)	7(%35)	p=0,567

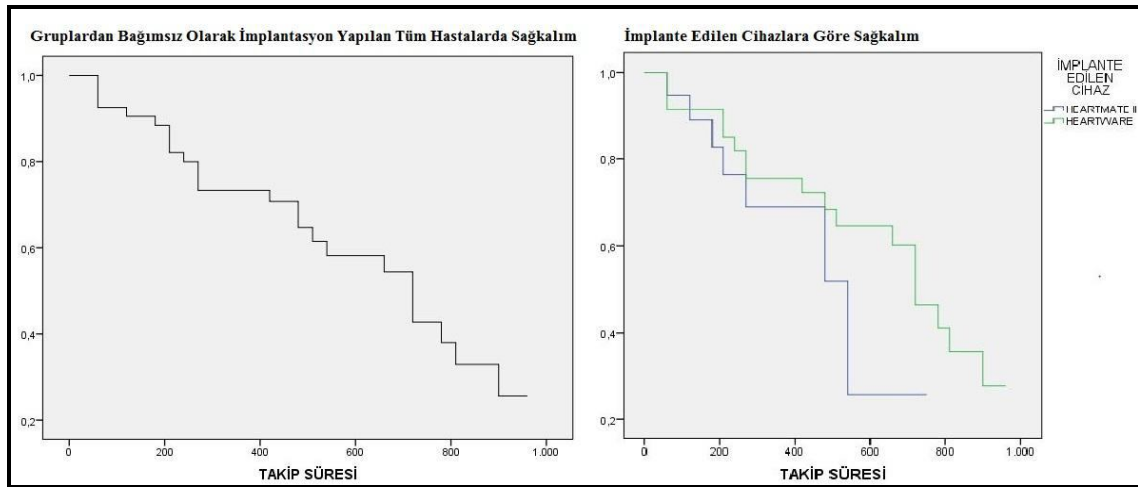
Hastalarda cihaz içi trombüs ve iskemik SVO'nun ilişkisine yönelik olarak yapılan istatistiksel incelemede, cihaz içi trombüs izlenen hastaların %54,5'inde (n=6) iskemik SVO tablosu gözlenirken, cihaz içi trombüs izlenmeyen hastaların ise %22,7'sinde (n=10) iskemik SVO gözlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı şekilde cihaz içi trombüsü olan hastalarda iskemik SVO tablosunun daha sık görüldüğünü ortaya koymuş (p=0,038), ayrıca cihaz içi trombüs varlığı ile iskemik SVO tablosunun oluşumu arasında zayıf bir pozitif korelasyon görülmüştür (r=0,280). Ancak aynı değerlendirme hemorajik SVO için yapıldığında cihaz içi trombüs varlığı ile hemorajik SVO gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

LVAD implantasyonu yapılan tüm hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde iki kat artış olarak tanımlanan, karaciğer yetmezliği postoperatif dönemde tüm hastaların %40'ında (n=22) meydana gelmiş olup, karaciğer yetmezliği Heartware implante edilen hastaların %45,7'sinde (n=16), Heartmate II implante edilen hastaların %30'unda (n=6) görülmüş, gruplar arasında karaciğer yetersizliğine yönelik olarak yapılan değerlendirmede, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,252). Benzer değerlendirme postoperatif dönemde hemodiyaliz ihtiyacı olması şeklinde tanımlanan böbrek yetmezliği için yapıldığında ise tüm hastaların %40'ında (n=22) böbrek yetmezliği görülmüş, Heartware implantasyonu yapılan hastaların %42,9'unda (n=15), Heartmate II implantasyonu yapılan hastaların %35'inde (n=7) görülen postoperatif böbrek yetmezliğine ilişkin yapılan istatistiksel değerlendirmede, cihazlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,567).

LVAD implantasyonu yapılan hastalarda sıklıkla görülen bir diğer komplikasyon olan driveline yeri enfeksiyonları izlem süreci boyunca toplam 18 hastada görülmüş

olup, bunlardan 8 tanesi Heartware, 10 tanesi Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkmıştır. Heartmate II aleyhine görülen bu durum istatistiksel olarak da anlamlı görülmüştür ($p=0,039$).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar INTERMACS seviyelerine göre seviye 3 altı ve seviye 3 ve üstü olarak gruplandırılarak değerlendirildiğinde, toplam 11 cihaz içi trombüs vakasının, 3 tanesi (%12,5) seviye 3'ün altındaki hastalarda, 8 tanesi de seviye 3 ve üstü hastalarda gözlenmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,310$). Değerlendirme, implante edilen cihazlar da dahil edilerek yapıldığında, Heartmate II implante edilen hastalarda INTERMACS seviye 3 altı ile seviye 3 ve üstü olarak belirttiğimiz gruplar arasında yapılan değerlendirmede, sadece bir hastada ortaya çıkan cihaz içi trombüs tablosunun seviye 3 ve üstü grubunda meydana geldiği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülememiş $p=(1)$, bu değerlendirme Heartware için yapıldığında ise toplam 10 cihaz içi trombüs vakasının, 3 tanesi seviye 3'ün altı grubunda, 7 tanesi seviye 3 ve üstü grubunda yer almakla beraber yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,451$).

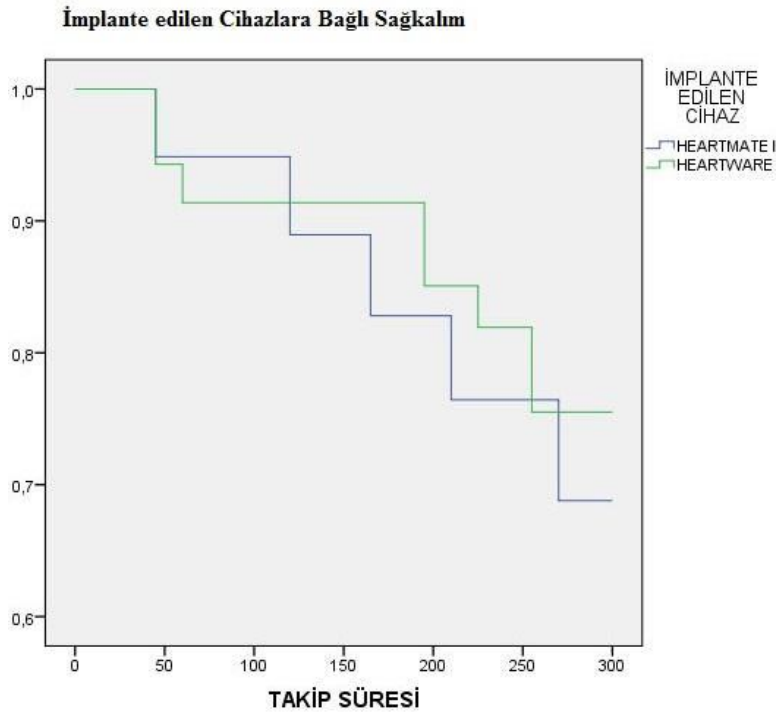


Şekil 3.1. MCS uygulanan hastalarda sağkalım analizleri.

Kliniğimizde LVAD implantasyonu yapılan ve çalışmaya dahil edilen 55 hastadan 25 tanesi takip sürecinde kaybedilmiş, toplam mortalite %45,5 olarak görülmüştür. Kliniğimizde Heartware implantasyonu yapılan toplam 35 hastanın %51,4'ü ($n=18$), Heartmate II implantasyonu yapılan toplam 20 hastanın %35'i ($n=7$) gözlem sürecinde kaybedilmiştir. Her iki cihaz arasında mortaliteler açısından yapılan değerlendirmede,

anlamli bir farklılık gör lemedi  olmakla beraber ($p=0,239$), cihazlara yönelik yapılan sağ kalım analizinde de cihazlar arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamli farklılık gör lemedi  ($p=0,556$) ve grupların çeşitli faktörlerle ilintili sağ kalım tabloları  ekil 3.1 içerisinde verilmiştir.

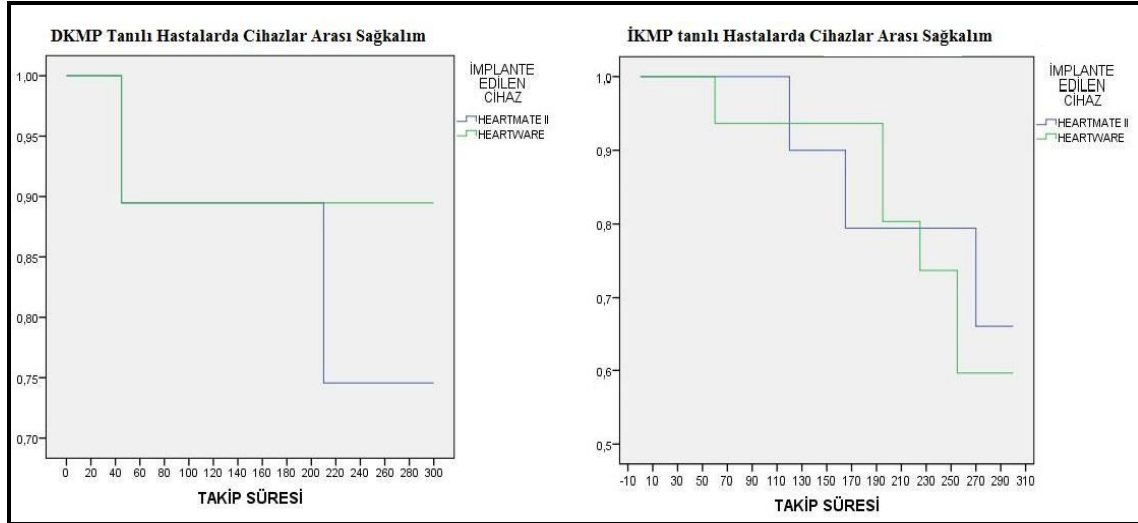
Şekil 3.2 içerisinde gösterildiği üzere, cihazlar arasında istatistiksel olarak anlamli olmamakla birlikte, sağkalım tablolarında zaman bağlı değişimler görülmektedir. Sağkalım süreleri Heartware lehine görülse de, bu sonucun kliniğimiz olarak, kar ıla tırmasını yaptığımız iki cihazın implantasyonlarına e  zamanlı olarak ba lanılmamasından dolayı ortaya çıktığı düşünülmektedir. Görece daha düşük takip zamanına sahip olan Heartmate II'ye ait parametreler dayanak noktası olarak alındığı zaman postoperatif döneme ait ilk 300 güne ait veriler üzerinde daha detaylı bir değerlendirme yapmak, çok daha efektif sonuçlar verecektir.



Şekil 3.2. Cihazlara göre sağkalım değerlendirilmesi (Postoperatif 300 gün).

Buna göre  ekil 3.2 incelendiğinde postoperatif ilk 40 günlük süreçte her iki cihazın da birbirine karşı anlamli bir  st nl ği olmadığı, ancak 40. günden 120. güne kadar geçen süreçte Heartmate II'nin sağkalım açısından daha üstün olduğu görülmektedir. 120. gün ve 260. günler arasında Heartware'in sağkalım açısından daha üstün olduğu gözlemlenebilmektedir. Ancak 260. günde Heartmate II ve Heartware'in

sağkalımları eşit olarak izlenmekle beraber 260. günden sonra gene Heartware'in üstünlüğü devam etmektedir. Bu sonuçlar etyolojiden ve INTERMACS skorlamasından bağımsız olarak düşünüldüğünde, sağkalım açısından ilk 120 günlük takiplerde Heartmate II'nin 120. günden sonraki takiplerde Heartware'in üstünlüğü görülmüştür.



Şekil 3.3. Kalp yetersizliği etyolojisine bağlı olarak cihazlar arası sağkalım.

Cihazlar arasındaki sağkalım kıyaslaması, kalp yetersizliğinin etyolojisine bağlı olarak değerlendirildiğinde ise Şekil 3.3 içerisinde görülen durum ortaya çıkmaktadır. Buna göre DKMP tanısı almış olan hasta grubunda postoperatif 210. güne kadar yapılan takiplerde sağkalım açısından bir fark olmamakla beraber, 210. günden sonra Heartware'in sağkalım oranının daha yüksek olduğu görülmüş ancak tabloda görülen bu üstünlük istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,679$). DKMP tanılı hastalarda sağkalım analizleri yapmaksızın direkt olarak takip süreleri arasında bir değerlendirme yapıldığında Heartmate II'nin ortalama $272,70 \pm 243,229$ gün, Heartware'in $530,84 \pm 297,897$ günlük ortalama takip sürelerine sahip olduğu ve aralarında var olan bu farkın istatistiksel açıdan bakıldığında anlamlı ($p=0,02$) olduğu görülmekle beraber, mevcut durumda elde edilen bu farklılığın temel sebebi kliniğimizde Heartmate II implantasyonunun, Heartware'e göre daha geç başlamış olması şeklinde değerlendirilmiş ve çalışma seyrini etkileyecek bir sonuç olarak görülmemiştir. Bu değerlendirme, İKMP tanılı hastalar için yapıldığında ise Şekil 3.3'de sağ tarafta görülen grafik elde edilmiş, buna göre İKMP etyolojili kalp yetmezliği hastalarında yapılan uzun

dönem mekanik dolaşım destek sistemi implantasyonlarında, ilk 50 gün için sağkalım eşit olmakla birlikte, 50-110. günler arasında Heartmate II'nin, 110-210. günler arasında ise Heartware'in sağkalım açısından daha üstün olduğu gözlemlenmektedir. 210. günden sonra ise üstünlük tekrar Heartmate II'ye geçmiştir. Tabloda görülen sağkalım analizine yönelik olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede ise İKMP tanılı kalp yetmezliği hastalarında, sağ kalım parametresi açısından iki cihaz arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ayrıca İKMP tanılı hastalar üzerinde sağ kalım analizi yapmaksızın cihazlar arası takip süreleri arasındaki farklılığa ilişkin gerçekleştirilen değerlendirmede de farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p=0,317$).

DKMP tanılı hastalarda, implantasyonu yapılan Heartmate II ve Heartware'e ait cihaz içi trombüs tabloları karşılaştırıldığında, Heartware implantasyonu yapılan 6 hastada cihaz içi trombüs oluşumu gözlenirken, Heartmate II implantasyonu yapılan hiçbir hastada cihaz içi trombüs gözlemlenmemiş ve yapılan değerlendirmede, DKMP tanılı hastalarda Heartware'in cihaz içi trombüs geliştirme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,046$). Cihaz içi trombüs gelişimi tablosu İKMP tanılı hastalarda değerlendirildiğinde, ortaya çıkan 5 cihaz içi trombüs olayının, 1 tanesi Heartmate II implante edilen hastalarda, 4 tanesi ise Heartware implante edilen hastalarda görülmüş olup, İKMP tanılı hastalarda, implante edilen cihazlar arasında cihaz içi trombüs gelişimi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,617$).

Ayrıca DKMP ve İKMP tanılı kalp yetmezliği hastalarında implante edilen iki cihazın driveline yeri enfeksiyonları açısından karşılaştırılmasına yönelik olarak yapılan istatistiksel değerlendirmelerde, Heartmate II implantasyonu yapılan hastalardan 6 tanesinde, Heartware implantasyonu yapılan hastaların ise 4 tanesinde driveline yeri enfeksiyonu gözlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,047$). Ancak aynı değerlendirme İKMP tanılı hastalar üzerinde yapıldığında Heartmate II implantasyonu yapılan 4 hastada ve Heartware implantasyonu yapılan 4 hastada driveline enfeksiyonu görülmüş, bu durum istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,664$).

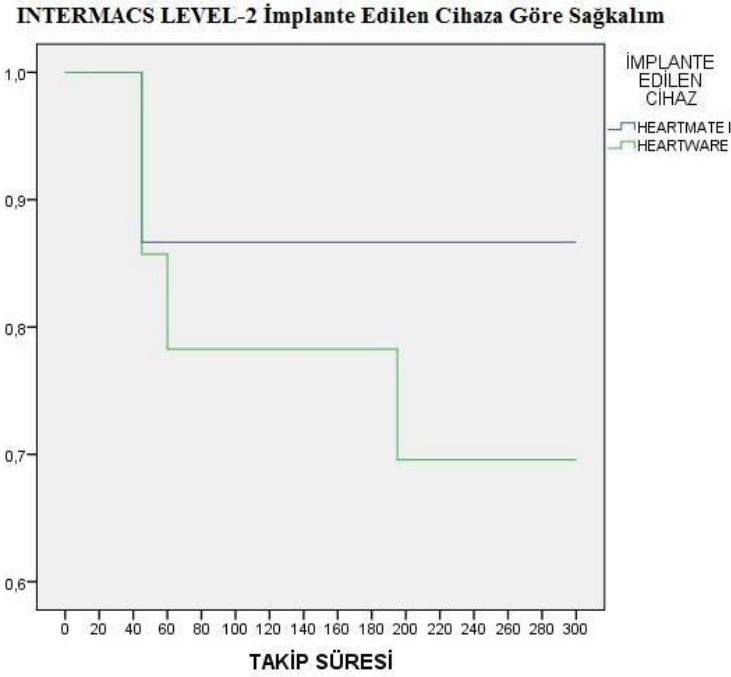
DKMP tanılı hastalarda gastrointestinal kanama açısından yapılan değerlendirmede ise Heartmate II ve Heartware implantasyonu yapılan birer hastada GIS kanaması gözlenmiş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,579$).

DKMP tanılı hastalarda iskemik veya hemorajik şekilde ayırıt etmeksizin SVO meydana gelmesine yönelik yapılan incelemede, Heartmate II’de 3, Heartware’de 12 SVO tablosu meydana gelmiş, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,095$). SVO’nun altında yatan etmen iskemik ve homorajik şeklinde ayrılarak incelendiğinde ise, Heartmate II implante edilen 1 hastada, Heartware implante edilen 11 hastada iskemik SVO tablosu ortaya çıkmış, yapılan istatistiksel değerlendirmede bu durum DKMP tanılı hastalarda Heartware’in iskemik SVO açısından daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir ($p=0,019$). Ancak aynı değerlendirme hemorajik SVO için yapıldığında ise, Heartmate II implantasyonu yapılan toplam 2 hastada, Heartware implantasyonu yapılan toplam 4 hastada hemorajik SVO tablosu ortaya çıktığı görülmüş ve yapılan istatistiksel değerlendirmelerde DKMP tanılı kalp yetmezliği hastalarında implantasyonu yapılan iki cihaz arasında hemorajik SVO meydana getirme riski açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,669$).

Hastalar INTERMACS skorlarına yönelik olarak gruplanarak, her bir INTERMACS grubuna yönelik cihazların etkinliklerini kıyaslamaya yönelik olarak yapılan değerlendirmede grup içi hasta sayısı yeterli olmadığı için INTERMACS Level-1 hastalar için yapılamamış ancak, INTERMACS Level-2 ve Level-3 için yapılabilmektedir.

Şekil 3.4 içerisinde gösterildiği üzere INTERMACS Level-2 olan hastalarda postoperatif ilk 40 gün içerisinde iki cihaz arasında sağkalım açısından bir fark yokken, 40. günden sonra Heartmate II’nin, Heartware’e göre çok daha başarılı bir sağkalım yakaladığını gözlemledik.

INTERMACS Level-2 olan hastalarda mekanik dolaşım destek sistemi implantasyon amaçlarına bakıldığında, Heartmate II ile desteklenen hastaların %50’sinde ($n=4$) “Destination Therapy”, %50’sinde ($n=4$) “Bridge to Transplantation” yaklaşımı ile implantasyon yapıldığı, Heartware ile desteklenen hastaların %21,4’ünde “Destination Therapy”, %78,6’sında ise “Bridge to Transplantation” yaklaşımı ile implantasyon yapıldığı görülmektedir.



Şekil 3.4. INTERMACS Level-2 implante edilen cihaza göre sağkalım.

Heartmate II ile desteklenen INTERMACS Level-2 hastalarda Şekil 3.4 içerisinde görüldüğü üzere sağkalım açısından daha başarılı bir portre izlenmiş olmakla beraber, Heartmate II ve Heartware implantasyonu yapılan hastalar arasındaki yaş farklılıkları değerlendirildiğinde, Heartmate II implantasyonu yapılan grubun yaş ortalaması $55,13 \pm 7,1$ ve Heartware implantasyonu yapılan grubun yaş ortalaması $43 \pm 13,68$ olarak görülmüş, grupların yaş ortalamaları arasında ortaya çıkan bu farklılık, istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,013$). Bu bulgulara dayanarak, Heartmate II'nin daha önce belirtilen yaş ile takip süresi arasındaki zayıf negatif korelasyona istinaden sağ kalım başarısı daha düşük olması beklenirken, sağkalım analizlerinde elde ettiğimiz sonuçlar bize tam tersini göstermiştir.

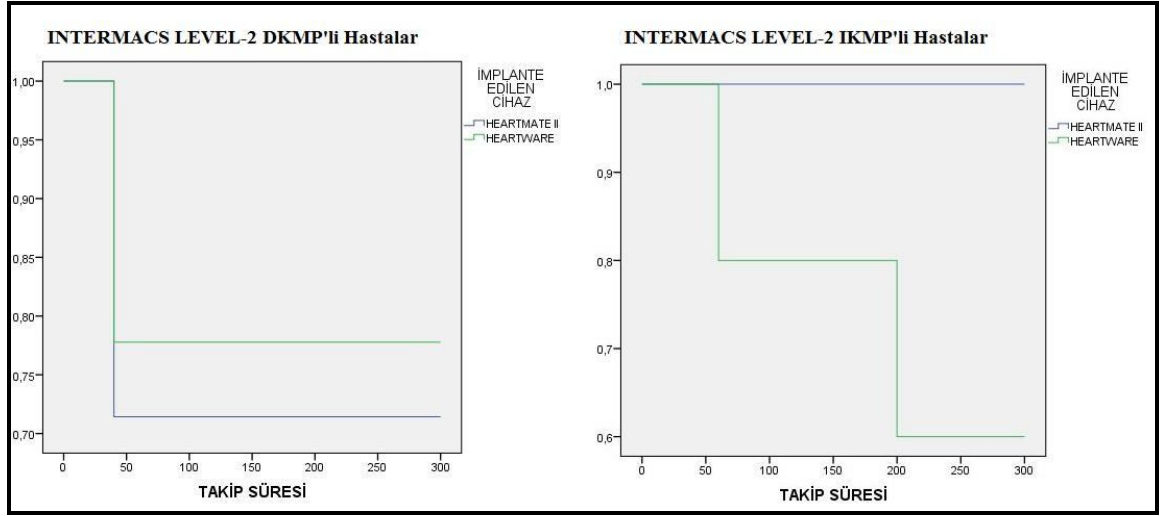
Heartmate II ve Heartware implantasyonu yapılan hastalarda, preoperatif dönemde ölçülen EF değerleri kıyaslandığında, Heartmate II ile desteklenen grup için EF değeri ortalaması $23,38 \pm 2,87$, Heartware ile desteklenen grup için ölçülen EF değeri ortalaması $20,21 \pm 4,82$ olarak görüldü. İki grup arasında, EF değerlerindeki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,103$). Hastaların preoperatif ventrikül durumlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer ekokardiyografik tetkik olan sol atrium çapı, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çapları ve pulmoner arter basınçları, TAPSE, RVFAC değerleri de incelendiğinde, Heartmate II implante edilen grubun sol

atrium çapları (LA) ortalaması $4,73\pm0,6$ cm, Heartware implante edilen grubun LA çapları ortalamaları $5,47\pm0,96$ cm olarak gözlenmiş ve aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür ($p=0,067$). Heartmate II implante edilen grubun sol ventrikül sistol sonu (LVES) apları ortalaması $6,77\pm0,67$ cm, Heartware implante edilen grubun LVES çapları ortalaması $6,4\pm1,15$ cm olarak görülmüş ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür ($p=0,116$). Heartmate II implante edilen grubun sol ventrikül diastol sonu (LVED) apları ortalaması $6,47\pm0,61$ cm, Heartware implante edilen grubun LVES çapları ortalaması $7,17\pm1,14$ cm olarak görülmüş ve iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür ($p=0,078$). Her iki gruba ait preoperatif dönemde ölçülen pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri incelendiğinde, Heartmate II implantasyonu yapılan grubun PAB değerleri ortalaması $51,02\pm11,84$ mmHg, Heartware implantasyonu yapılan grubun PAB değerleri ortalaması $48,95\pm11,63$ mmHg olarak görülmüş, llen PAB değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,706$). Bir diğer ekokardiyografik parametre olarak llen TAPSE değerleri ortalamalarına bakıldığında, Heartmate II implante edilen hastalarda ölçülen ortalama değer $16,13\pm3,64$, Heartware implantasyonu yapılan hastalarda ölçülen ortalama değer, $17,56\pm4,003$ olarak görüldü ve ölçülen bu değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız olarak değerlendirildi($p=0,455$). Gruplar arası ekokardiyografik tetkikler içerisinde son olarak incelenen RVFAC veri yetersizliğinden dolayı istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

Hastalara ait preoperatif böbrek fonksiyon testlerine bakıldığında, Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda BUN değerleri ortalaması $26\pm10,899$ mg/dl, Heartware implantasyonu yapılan hastalarda $24,93\pm12,87$ mg/dl olarak görüldü. Gruplar arasında BUN değerlerindeki farklılığın anlamlılığına yönelik olarak yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda fark, anlamlı görülmedi ($p=0,845$). Aynı değerlendirme serum kreatinin düzeyleri için yapıldığında, Heartmate II implante edilen hastalarda ortalama serum kreatinin düzeyi $1,27\pm0,61$ mg/dl, Heartware implante edilen hastalarda $1,06\pm0,37$ mg/dl olarak görüldü ve gruplar arasında kreatinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı izlendi ($p=0,325$). Hastaların serum Na^+ ve K^+ seviyelerine yönelik olarak yapılan kıyaslamada, Heartmate II implante edilen hastalarda serum Na^+ düzeyi, $135,75\pm5,84$ mEq/L, serum K^+ düzeyi ise $4,42\pm0,6$ mEq/L, Heartware implante edilen hastalarda serum Na^+ $137,29\pm4,58$ mEq/L, serum K^+ düzeyi ise $4,33\pm0,7$ mEq/L olarak görüldü. Her iki grup arasındaki serum Na^+ ($p=0,501$)

ve K^+ ($p=0,756$) düzeylerine yönelik yapılan değerlendirmede, serum elektrolitleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastalarda serum total protein ve serum albümin düzeyleri arasında yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda da serum total protein düzeyleri, Heartmate II implante edilen hastalarda $6,18\pm0,87$ g/dl, Heartware implante edilen hastalarda ise $6,18\pm0,75$ g/dl olarak görülmüş, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,840$). Aynı değerlendirme, serum albümin düzeyleri açısından yapıldığında ise, Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda $3,52\pm0,36$ g/dl, Heartware implantasyonu yapılan hastalarda ise $3,49\pm0,89$ g/dl olarak görülmüş, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0,934$). Hasta grupları arasında preoperatif serum total bilirübin ve direkt bilirübin seviyelerine yönelik olarak yapılan istatistiksel değerlendirmelerde de, gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hastaların implantasyon sonrasında postoperatif dönem yoğun bakım yatışları arasında yapılan değerlendirmede, Heartmate II implante edilen grubun ortalama $16,63\pm13,08$ gün, Heartware implante edilen grubun ise ortalama $13,07\pm9,09$ gün yoğun bakımda kaldığı gözlenmiş, ayrıca gruplar arasında yoğun bakım yatış süreleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,664$). Aynı değerlendirme postoperatif dönem toplam hastanede yatış sürelerine yönelik olarak yapıldığında ise, Heartmate II implante edilen hastaların, $37\pm15,3$ gün, Heartware implante edilen hastaların ise $30,57\pm12,71$ gün hastane yatışı olduğu izlenmiş olup, gruplar arasında toplam hastane yatışı sürelerine yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,302$).

INTERMACS LEVEL-2 hastalarda implantasyonu yapılan cihazlar arasında, postoperatif dönem komplikasyonları olarak ele alınan, driveline yeri enfeksiyonları, cihaz içi trombus, iskemik SVO, hemorajik SVO, etyolojiden bağımsız olarak değerlendirilen SVO ve GIS kanamaları açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Hastalar mortalite açısından değerlendirildiğinde de Heartmate II ve Heartware arasında INTERMACS LEVEL-2 hasta grubunda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,649$).

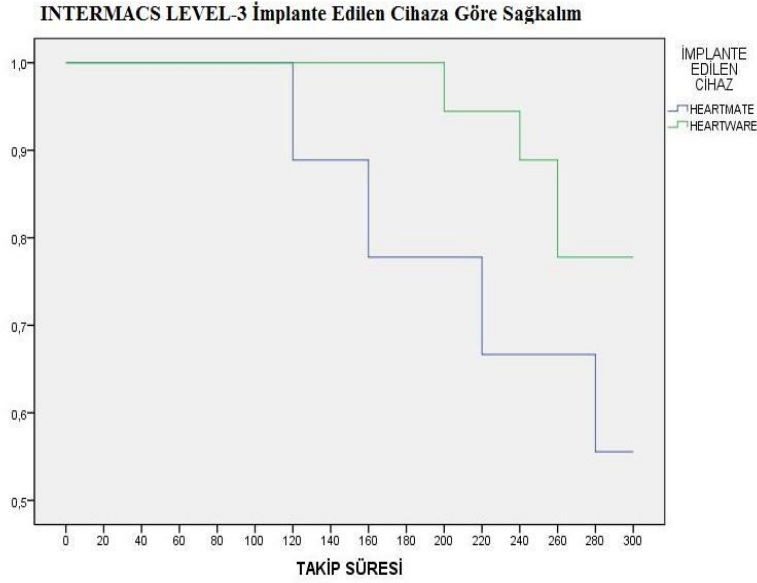


Şekil 3.5. Kalp yetmezliği etyolojisi ve implante edilen cihaza göre sağ kalım analizi.

Şekil 3.5 içerisinde gösterildiği üzere, INTERMACS LEVEL-2 hastalar, kalp yetmezliğinin etyolojisine (DKMP-İKMP) bağlı olarak değerlendirildiğinde, DKMP tanılı hastalarda, implantasyon sonrası 50. güne kadar iki cihaz arasında sağkalım açısından bir fark görülmemekle birlikte, 50. günden sonra Heartmate II'nin sağkalım açısından daha üstün olduğu görülmektedir. Bu değerlendirme İKMP tanılı hastalar için yapıldığında ise yine postoperatif 50. güne kadar iki cihaz arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmezken, 50. günden sonra gene Heartmate II'nin daha üstün bir sağkalım performansı sağladığı görülmüştür.

Şekil 3.6 içerisinde gösterildiği üzere INTERMACS LEVEL-3 olan hastalarda implante edilen cihaza yönelik olarak yapılan sağkalım analizlerinde, operasyon sonrası ilk 120 gün için iki cihaz arasında bir farklılık görülemezken, 120. günün ardından Heartware'in daha başarılı sonuçlar elde ettiği görülmüştür.

INTERMACS LEVEL-3 hastalarda, %43,3 oranında (n=13) Destination Therapy yaklaşımı ile, %56,7 oranında (n=17) Bridge to Transplantation yaklaşımı ile implantasyon yapılmıştır. Yapılan 13 adet Destination Therapy implantasyonun 7 tanesi Heartmate II, 6 tanesi de Heartware ile, yapılan 17 adet Bridge to transplantation implantasyonun 4 tanesi Heartmate II, 13 tanesi ise Heartware ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.6. INTERMACS Level-3 implante edilen cihaza göre sağkalım analizi.

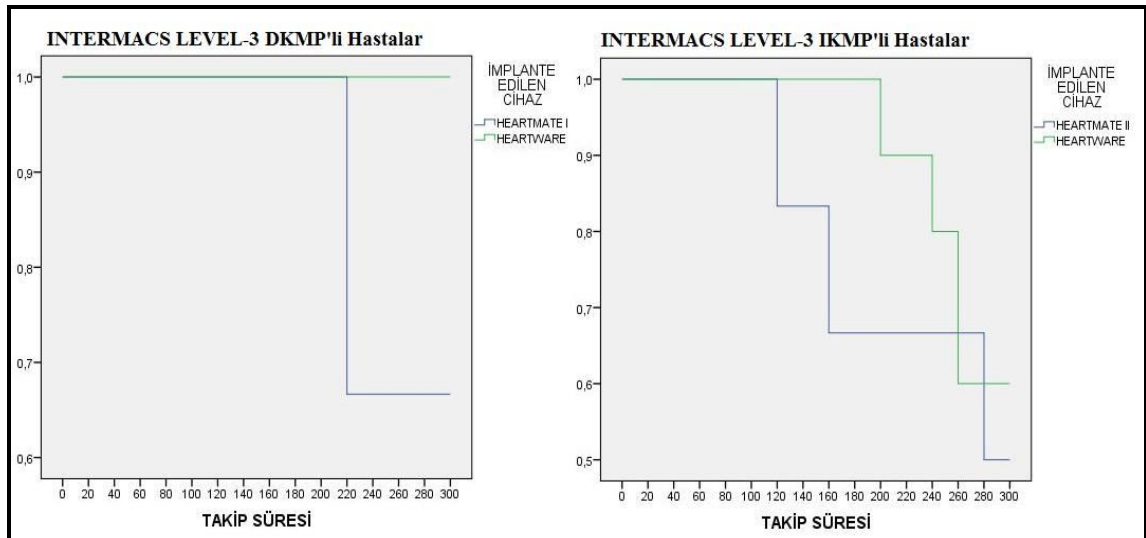
INTERMACS LEVEL-3 hasta grubunda mekanik dolaşım desteği sağlanan hastalarda Heartmate II implantasyonu yapılanlarda yaş ortalaması, $54,64 \pm 11,08$ olarak görülürken, Heartware implantasyonu yapılanlarda yaş ortalaması, $51,47 \pm 6,74$ olarak bulunmuş ve gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,337$). INTERMACS LEVEL-3 hasta grubu içerisinde Heartmate II implante edilen hastalarda ortalama EF değeri $20,82 \pm 3,48$ Heartware implante edilen hastalarda ise $23,63 \pm 3,337$ olarak görülmüş olup gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı görülmüş olup, bu farklılık Heartware implante edilen hastaların preoperatif EF değerlerinin daha yüksek olması lehine yorumlanmıştır ($p=0,037$). Gruplar arasında EF değerlerindeki istatistiksel farklılığın takip süresi arasındaki ilişkiye yönelik olarak yapılan analizde ise preoperatif EF değerleri ile takip süresi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görülmüştür ($p=0,589$). Grupların LA çapı değerleri değerlendirildiğinde, Heartmate II implante edilen hastalarda $5,15 \pm 0,48$ cm, Heartware implante edilen hastalarda $5,17 \pm 0,81$ cm olarak görülmüş ve gruplar arasında sol atrium çapları açısından anlamlı farklılık istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,944$). Sol ventrikül end diastolik ve end sistolik çaplarına yönelik olarak yapılan değerlendirmede, LVEDD değeri, Heartmate II implante edilen hastalarda, $6,83 \pm 0,66$ cm, Heartware implante edilen hastalarda $6,83 \pm 0,81$ cm olarak görülmüş, LVESD değeri ise Heartmate II implante edilen hastalarda $6,12 \pm 0,69$ cm, Heartware implante edilen hastalarda ise $6,04 \pm 0,84$ cm olarak görülmüş olup, gruplar arasında LVEDD ($p=0,987$) ve LVESD ($p=0,791$) açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Hastalarda ölçülen TAPSE değerlerine yönelik yapılan

incelemede, Heartmate II implante edilen hastalarda ortalama $16,70\pm3,35$, Heartware implante edilen hastalarda ortalama $14,55\pm1,44$ değerleri elde edilmiş olup, gruplar arasında TAPSE değerlerine yönelik yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,083$). Aynı değerlendirme ölçülen PAB değerleri açısından da yapıldığında ise Heartmate II implante edilen grupta ölçülen ortalama PAB değeri $45,79\pm15,47$ mmHg, Heartware implante edilen grupta ölçülen ortalama PAB değeri ise $57,68\pm14,86$ mmHg olarak görülmüş, gruplar arasındaki PAB değerleri farklılığına yönelik yapılan istatistiksel değerlendirmede ise Heartware implante edilen grupta preoperatif PAB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,025$). INTERMACS LEVEL-3 hasta grubu içerisinde değerlendirilen hastalar, preoperatif dönemde çalışılan laboratuvar tetkikleri açısından incelendiğinde, preoperatif BUN değerlerinin Heartmate II implante edilen hastalarda $28,82\pm21,31$ mg/dl, Heartware implante edilen hastalarda $27,26\pm15,01$ mg/dl olduğu, preoperatif kreatinin değerlerinin Heartmate II implante edilen hastalarda $1,36\pm0,69$ mg/dl, Heartware implante edilen hastalarda $1,23\pm0,36$ mg/dl olduğu gözlenmiş ve hastalarda BUN ($p=1$) ve kreatinin ($p=0,767$) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Preoperatif serum elektrolitlerine yönelik olarak yapılan değerlendirmede ise, soydum düzeyleri Heartmate II implantasyonu yapılan grupta $136,64\pm5,06$ mEq/L, Heartware implantasyonu yapılan grupta $137,32\pm3,65$ mEq/L, serum potasyum düzeyleri, Heartmate II implantasyonu yapılan grupta $4,6\pm0,59$ mEq/L, Heartware implantasyonu yapılan grupta $4,23\pm0,6$ mEq/L olarak değerlendirilmiş olup, hastalarda serum elektrolitlerinden sodyum değerleri ($p=0,897$) ve potasyum değerleri ($p=1$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Hastalarda preoperatif dönemde çalışılan serum total protein ve albumin düzeyleri arasında yapılan değerlendirmede, Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda serum total protein değeri $5,9\pm0,95$ g/dl, serum albumin değeri $3,4\pm0,43$ g/dl, Heartware implantasyonu yapılan hastalarda serum total protein değeri $5,88\pm0,69$ g/dl, serum albumin değeri $3,43\pm0,509$ g/dl olarak görülmüş olup gruplar arasında serum total protein ($p=0,956$) ve albumin ($p=0,893$) değerleri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Hastalar operasyon sonrası yoğun bakım takip süreleri ve toplam hastanede kalış süreleri açısından değerlendirildiğinde, Heartmate II implantasyonu yapılan grupta postoperatif yoğunbakım takip süresi $9,55\pm4,034$ gün, Heartware implantasyonu yapılan grupta $9,89\pm7,89$ gün, toplam hastanede yatış süresi Heartmate II implantasyonu yapılan grupta $40,18\pm54,65$ gün

Heartware implantasyonu yapılan grupta ise $24,16 \pm 9,41$ gün olarak görülmüş, hastaların postoperatif yoğun bakımda kalış süreleri ($p=0,558$) ve postoperatif toplam hastanede kalış süreleri ($p=0,437$) arasında açısından iki cihaz arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

INTERMACS LEVEL-3 hastalarda mekanik dolaşım destek sistemi implantasyonu sonrasında ortaya çıkan majör komplikasyonlar olarak değerlendirilen, cihaz içi trombüs, iskemik SVO, hemorajik SVO, GİS kanama ve mortalite açısından iki cihaz arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, iskemik ve hemorajik SVO'lar, etyolojiden bağımsız şekilde sadece SVO olarak değerlendirilmeye tabi tutulduğunda ise, toplam 11 SVO'nun, 1 tanesi Heartmate II implante edilen hastalarda, 10 tanesi ise Heartware implante edilen hastalarda görülmüş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,023$).

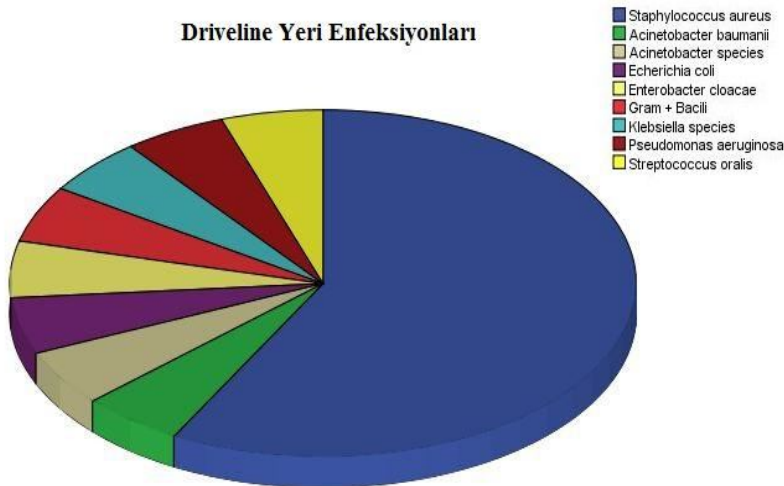
Şekil 3.7 içerisinde gösterildiği üzere, INTERMACS LEVEL-3 hastalar, kalp yetmezliğinin etyolojisine (DKMP-IKMP) bağlı olarak değerlendirildiğinde, DKMP tanılı hastalarda, implantasyon sonrası 220. güne kadar iki cihaz arasında sağkalım açısından bir fark görülmemekle birlikte, 220. günden sonra Heartware'in sağkalım açısından daha üstün olduğu görülmektedir. Bu değerlendirme IKMP tanılı hastalar için yapıldığında ise postoperatif 120. güne kadar iki cihaz arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmezken, 120. günden sonra gene Heartware'in daha üstün bir sağkalım performansı sağladığı görülmüştür.



Şekil 3.7. INTERMACS Level-3 hastalarda kalp yetmezliğinin etyolojisi ve implante edilen cihaza göre sağkalımın değerlendirilmesi.

Kliniğimizde mekanik dolaşım desteği sistemi implantasyonu yapılan tüm hastalardan erken dönemde gönderilen kan kültürü sonuçlarına göre, 2 hastada *Stenotrophomonas maltophilia*, 1 hastada *Staphylococcus faecialis*, 1 hastada *Echerichia coli*, 1 hastada *Enterobacter aerogenes*, 1 hastada *Staphylococcus epidermidis* üremesi görülmüştür. Bu üremeler cihaz türlerine göre incelendiğinde, Heartware implante edilen hastaların erken dönem kan kültürlerinde 1 hastada *Echerichia coli*, 1 hastada *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi gözlenirken, Heratmate II implante edilen hastalardan 1 tanesinde *Enterobacter aerogenes*, 1 tanesinde *Enterococcus faecium*, 1 tanesinde *Stenotrophomonas maltophillia*, 1 tanesinde de *Staphylococcus epidermidis* üremesi olmuştur.

Hastalarda geç dönemde gönderilen kan kültürlerinde ise en çok üreyen mikroorganizma *Staphylococcus aureus* (n=8) olmakla beraber, bunu *Acinetobacter baumannii* (n=3), *Enterococcus faecialis* (n=2) ve *Staphylococcus haemolyticus* (n=2) izlemiştir. Ayrıca hastalarda bu iki mikroorganizma dışında *Echerichia coli*, *Klasiella oxitoca*, Koagülaz Negatif Streptokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus gordonii*, *Staphylococcus hominis* ve *Stenotrophomonas maltophillia* üremeleri de birer hastada görülmüştür. Hastalarda geç dönem kan kültürlerinde en sık üreme gösteren mikroorganizma olan *Staphylococcus aureus*'un cihaza bağlı olarak değerlendirilmesinde, Heartware implantasyonu yapılan 7 hastada, Heartmate implantasyonu yapılan 1 hastada üreme gösterdiği görülmüştür. Ayrıca Heartware implantasyonu yapılan 1 hastada, Heartmate II implanatasyonu yapılan 2 hastada da *Acinetobacter baumannii* üremesi gözlenmiştir.



Şekil 3.8. Driveline yeri enfeksiyonu etkenleri.

Hastalardan erken dönemde yapılan katater kültürlerinde, 1 hastada *Acinetobacter baumanii*, 1 hastada *Klasiella oxytoca* ve 1 hastada *Pseudomonas aeruginosa* üremeleri gözlenmiştir. Ayrıca geç dönemde gönderilen katater kültürlerinde de sadece 2 hastada *Acinetobacter baumanii* üremesi görülmüş olup, üremenin görüldüğü hastalardan bir tanesi Heartmate II, diğeri ise Heartware ile desteklenen hasta grubunda yer aldığı gözlenmiştir.

Hastalardan erken dönemde gönderilen trakeal aspirat kültürlerinde, 2 hastada *Pseudomonas aureginosa*, 2 hastada *Rothia mucilaginosa*, 1 hastada *Acinetobacter baumanii*, 1 hastada *Echerichia coli* ve 1 hastada *Klasiella pneumoniae* üremeleri görülmüş olup, geç dönem trakeal aspirat kültürlerinde ise, 2 hastada *Acinetobacter baumanii*, birer hastada da *Enterobacter cloacae*, *Klasiella pneumoniae*, *Moraxiella species*, *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* üremeleri gözlenmiştir.

Kliniğimizde mekanik dolaşım desteği implantasyonu sonrasında uzun dönemde karşılaştığımız en büyük sorunlardan bir tanesi olan driveline yeri enfeksiyonlarına sebep olan etmenler incelendiğinde, Şekil 3.8 içerisinde de gösterildiği gibi implantasyonu yapılan her iki cihazdan da toplam 11 hastada alınan driveline yeri pü kültürlerinde *Staphylococcus aureus* üremesi meydana gelmiş, ayrıca hastalarımızda driveline yeri enfeksiyonuna yol açan diğerk mikroorganizmalar olarak da birer hastada *Acinetobacter baumanii*, *Acinetobacter species*, *Echerichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klasiella species*, *Pseudomonas aureginosa*, *Streptococcus oralis* ve Gram pozitif basil üremeleri gözlenmiştir. Driveline yeri enfeksiyonuna en çok yol açan etmen olarak gördüğümüz *Staphylococcus aureus* üremesini cihazlara bağlı olarak incelediğimizde ise, Heartware implantasyonu yapılan 7 hastada, Heartmate II implantasyonu yapılan toplam 4 hastada driveline yerinden alınan pü kültüründe üreme göstermiştir.

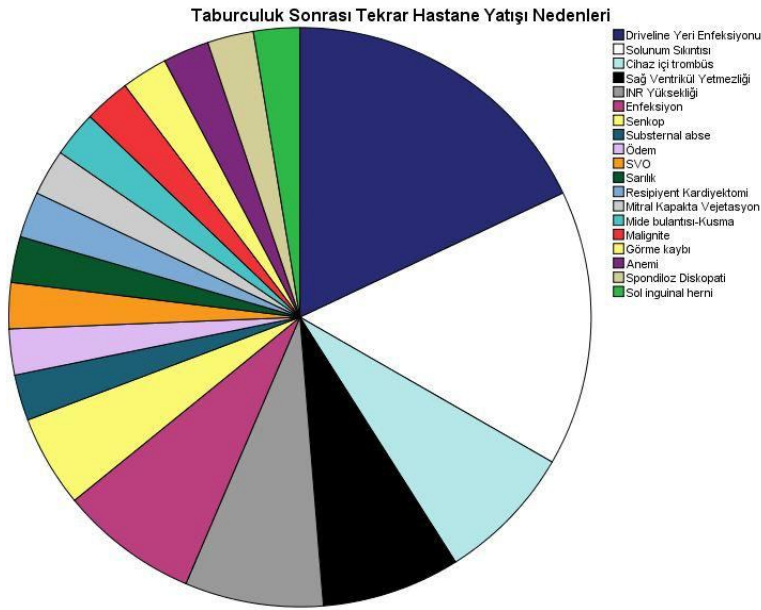
Kliniğimizde sol ventrikül destek sistemi implantasyonu yapılan hastaların %70,9'unda (n=39) takip süreleri boyunca, herhangi bir sebepten dolayı tekrar hastane yatışı gerekmiş, %29,1'inde ise (n=16) takip süreleri boyunca herhangi bir şekilde tekrar hastane yatışı gerektirecek bir durum görülmemiştir. Taburculuk sonrası tekrar hastaneye yatış durumu implante edilen cihaza bağlı olarak incelendiğinde, takip süreleri boyunca Heartmate II implante edilen hastaların %65'inde (n=13), Heartware implante edilen hastaların %74,3'ünde yeniden hastaneye yatışı gerektirecek durum ortaya çıkmış, cihazlar arasında yeniden hastaneye yatış bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,466).

Hasta grupları üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmede gruplamadan bağımsız olarak yaş ile taburculuk sonrasında yeniden hastaneye yatış gerektirmeyen süre arasında düşük dereceli bir negatif korelasyon ($p=0,001$ $r=-0,489$), hastaların total takip süreleri ile taburculuk sonrası yeniden hastaneden yatışa kadar geçen süre arasında ise orta dereceli pozitif bir korelasyon ($p=0,001$ $r=0,571$) bulunmuştur. Hastaların operasyon sonrası dönemde yoğun bakımda kalış süreleri ile taburculuk sonrası yeniden hastaneden yatışa kadar geçen süre arasında zayıf bir negatif korelasyon ($p=0,015$ $r=-0,325$) bulunmakla beraber, hastaların operasyon sonrası dönemde total hastanede kalış süreleri ile taburculuk sonrası yeniden hastaneden yatışa kadar geçen süre arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,659$). Hastaların BMI ($p=0,274$) ve BSA ($p=0,772$) ölçütleri ile taburculuk sonrası yeniden hastaneden yatışa kadar geçen süre arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir.

Hastaların taburculuk sonrasında tekrar hastaneye yatışın sık görülen sebepleri incelendiğinde, driveline yeri enfeksiyonu ($n=7$), solunum sıkıntısı ($n=6$), cihaz içi trombüs ($n=3$), sağ ventrikül yetmezliği ($n=3$), INR yüksekliği ($n=3$), driveline yeri dışı enfeksiyon ($n=3$) olarak görülmüş ve hastane yatışlarının tamamı Şekil 3.9 içerisinde gösterilmiştir.

Hastaların tekrarlayan hastane yatışları gruplamadan bağımsız olarak incelendiğinde taburculukları sonrasında tüm takip süreleri boyunca her bir hasta için ortalama $2,15\pm 2,21$ kez hastane yatışı gerçekleştiği izlenirken, bu değerlendirme implante edilen cihaza yönelik gruplamalara bağımlı olarak yapıldığında Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda, her bir hasta için ortalama $1,45\pm 1,43$ yatış gerçekleşirken, Heartware grubunda ise ortalama $2,54\pm 2,48$ yatış gözlenmiş ve gruplar arasında yatış sayılarına yönelik değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,159$). Sık görülen yatış sebepleri cihazlara göre incelendiğinde 4 driveline yeri enfeksiyonu sebebi ile yatış Heartmate II implante edilen hastalarda, 3 driveline enfeksiyonu sebebi ile yatış ise Heartware implante edilen hastalarda, 1 solunum sıkıntısı sebebi ile yatış Heartmate II implante edilen hastalarda, 5 solunum sıkıntısı sebebi ile yatış ise Heartware implante edilen hastalarda, 1 driveline yeri dışı enfeksiyon sebebi ile yatış Heartmate II implante edilen hastalarda, 2 driveline yeri dışı enfeksiyon sebebi ile yatış Heartware implante edilen hastalarda, 2 INR yüksekliği sebebi ile yatış Heartmate II implante edilen hastalarda, 1 INR yüksekliği sebebi ile yatış

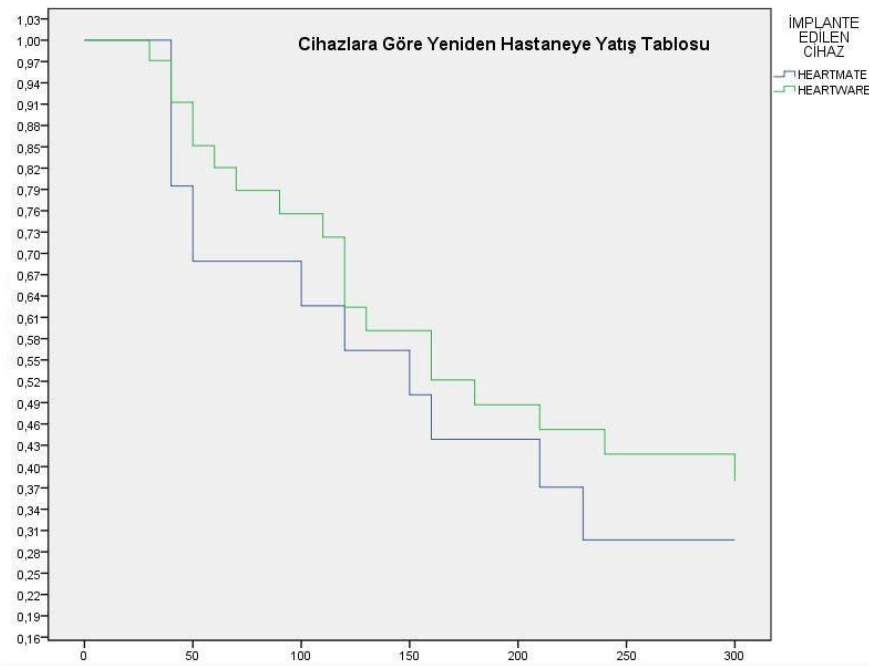
Heartware implante edilen hastalarda görülürken sağ ventirikül yetmezliği sebebi ile yatışların tamamı Heartware implante edilen hastalarda görülmüştür.



Şekil 3.9. Taburculuk sonrası yeniden hastane yatışı sebepleri.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların taburculuk sonrasında yeniden hastane yatışı gerçekleşmeden geçirdikleri zaman gruplamadan bağımsız olarak değerlendirildiğinde her bir hasta için ortalama $225,58 \pm 243,699$ gün olarak görülmüş, bu değerlendirme implante edilen cihaza göre olacak şekilde gruplara bağımlı olarak yapıldığında ise Heartmate II implante edilen hastalar için $149,30 \pm 128,622$ gün, Heartware implante edilen hastalar için ise $269,17 \pm 282,312$ gün olarak görülmüş olup, cihazlar arasında yeniden hastane yatışı olmadan geçen süre farkı açısından yapılan değerlendirmede ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p=0,198$). Ancak klinik olarak Heartmate II implantasyonuna geç başlamamızdan dolayı direkt olarak sürelerin kıyaslanmasından ziyade, yeniden hastaneye yatışa yönelik bir sağkalım analizi ile iki cihaz arasındaki farkı değerlendirdiğimizde Şekil 3.10'daki gibi bir grafik ortaya çıkmıştır. Buradaki grafikten hareketle taburculuk sonrasında 50. güne kadar Heartmate II implante edilen bir hastanın herhangi bir sebeple hastane yatışı gerçekleşmeden gelme şansı %79 olarak görülürken, Heartware implante edilen bir hasta için bu oran %85 olarak görülmüştür, benzer yorumlama taburculuk sonrası 100, 150, 200, 250 ve 300. günler için yapıldığında ise Heartmate II implantasyonu yapılan bir hastanın 100. güne kadar yeniden hastane yatışı gerektiren bir tabloyla karşılaşmadan gelebilme şansı %63,

150 güne kadar gelebilme şansı %50, 200. güne kadar gelebilme şansı %43, 250. ve 300. güne kadar gelebilme şansı ise %30 olarak görülmüş, Heartware implante edilen bir hastada aynı değerlendirmede ise 100. güne kadar gelebilme şansı %75, 150 güne kadar gelebilme şansı 59, 200. güne kadar gelebilme şansı %48, 250. güne kadar gelebilme şansı %42 ve 300. güne kadar gelebilme şansı ise %38 olarak görülmüştür. Buradaki tablonun ışığında yapılan değerlendirmelerde kalp yetmezliğinin etyolojisinden ve INTERMACS sınıflamasından bağımsız olarak, Heartware'in taburculuk sonrası yeniden hastaneye yatış konusunda daha başarılı bir tablo çizdiği gözlenmektedir.



Şekil 3.10. Cihazlara göre yeniden hastaneye yatış durumu.

4. TARTIŞMA

Son iki dekatta mekanik dolaşım destek sistemlerinde belirgin gelişmeler kaydedilmiştir. İleri dönem kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel kapasiteyi, yaşam kalitesini ve yaşam süresini arttıran bu cihazlar; BTT (bridge to transplant, köprüleme), BTR (bridge to recovery) ve DT (destination therapy, hedef- primer tedavi) olmak üzere başlıca üç endikasyonda kullanılırlar. Günümüze kadar üç farklı jenerasyonda üretilen cihazlardan 2. kuşak ventriküler destek sistemi olan HMII (HeartMate II) dünya üzerinde en sık kullanılan sistemdir. 3. kuşak ventriküler destek sistemi olan HVAD (HeartWare) ise son zamanlarda kullanıma girmiştir. Her iki cihazın da kullanım endikasyonları benzerdir (90,91).

Bu cihazların kullanımına bağlı en sık görülen komplikasyonlar perioperatif kanama, driveline yeri enfeksiyonu, gastrointestinal sistem kanamaları, cihaz içi trombüs oluşumu, post-operatif dönemde karaciğer ve böbrek yetmezliği, sağ ventrikül ve aort yetmezliği, hemorajik ya da iskemik serebrovasküler olay gibi bazı nörolojik komplikasyonlardır. 2. kuşak sistemlerde 1. kuşaklara göre sağ-kalımda artış avantajı yanı sıra enfeksiyon ve cihaz malfonksiyonu gibi yan etkilerde azalma olduğunu rapor eden birçok çalışma bulunmasına rağmen 2. kuşak ve 3. kuşak sistemler arasında benzeri bir kıyaslama yapan çalışma sayısı yetersizdir (90,91). Biz kliniğimizde Ocak 2011 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında her iki sistem kullanılarak tedavi edilen hastalar arasında sağkalım süresi, hastanede kalış süresi, operasyon öncesi INTERMACS skorları ve post-operatif komplikasyonlar açısından kıyaslayarak, sistemler arasında fark olup olmadığını ortaya koymak istedik. Böylece hastaların komorbiditelerini de göz önünde tutarak daha bireysel ve spesifik endikasyonları belirlemeyi böylece yaşam süresini ve kalitesini artırmayı hedefliyoruz.

4.1. Olguların Genel Değerlendirmesi

LVAD implantasyonunun başarısında preoperatif, intraoperatif ve postoperatif bazı parametreler etkilidir. Bunlar;

4.1.1. Preoperatif parametreler

- Demografik özellikler; cinsiyet, yaş, boy, BMI, human lökosit antijen, CMV enfeksiyonu, kalp yetmezliği etyolojisi ve ek hastalıkların varlığı,
- Preoperatif laboratuvar parametreleri; WBC, CRP, total bilirubin, ALT, BUN ve kreatinin,
- Bazal hemodinamik karakteristikler; kardiyak ritm, ortalama arteriyel kan basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, CVP, pulmoner kapiller kama basıncı, kardiyak output, santral venöz saturasyon, eko bulguları (ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistolik ve diyastolik ölçümleri),
- Preoperatif klinik veriler; preoperatif hastanede yatış süresi, IABP, ECMO, ventilatör ve inotrop desteği, vücut ısı, kan kültürü bulguları.

4.1.2. İntraoperatif parametreler

KPB süresi, aortik kross klemp süresi, operasyon süresi, konvansiyonel veya driveline yerleşimi seçimi

4.1.3. Postoperatif parametreler

İnotrop ve ventilatör desteği süresi (>7 gün), kısa veya uzun dönem mekanik destek gerektiren sağ ventrikül yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, respiratuvar yetmezlik, trakeostomi ihtiyacı, ECMO, postoperatif enfeksiyon, kanama ve transfüzyon ihtiyacı, postoperatif yoğun bakım ihtiyacı süresi, hastanede yatış süresi olarak sınıflandırılabilir (92).

The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support tarafından, National Heart, Lung and Blood Institute sponsorlu olarak FDA onaylı mekanik sirkulatuar destek sistemi uygulanan hastaların verilerini prospektif olarak kaydetmiş ve değerlendirmeye almıştır. Bu çalışma kapsamındaki veriler ile edilen INTERMACS skoru VAD uygulama zamanı ve tedavi başarısında en önemli belirleyicilerden biri olmuştur. Bu skorlama sistemine göre hastalar 7 seviyeye ayrılır (Tablo 1.7).

Günümüzde mekanik dolaşım desteği için en kapsamlı çalışma olan INTERMACS’in 6. raporunda implant anındaki hasta profili ile sürekli-akım LVAD uygulaması oranları Tablo 4.1’de görüldüğü gibidir.

Tablo 4.1. Intermacs-6 raporuna göre hasta profili ile cihaz türleri arasındaki ilişki.

Hasta profili	2008-2010		2011-2013		Total	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1	464	16	927	14.3	1391	14,8
2	1250	43	2351	36,4	3601	38,4
3	659	22,7	1932	29.9	2591	27,7
4	370	12,7	941	14,6	1311	14
5	84	2.9	192	3	276	2,9
6	49	1.7	79	1.4	129	1,4
7	30	1	43	1	73	1
Total	2906	100	6,465	100	9371	100

Tablodaki verilerden de anlaşıldığı üzere zaman içerisinde profili 1 ve 2 olan hasta grubuna LVAD uygulaması azalırken, profili 3 olan hastalara LVAD uygulaması artmıştır.

Aynı çalışmanın sonuçlarına göre DT amaçlı LVAD uygulamalarında bir yıllık sağkalım %75 iken, üç yıllık sağ kalım oranı ise %50’dir. Renal yetmezlik ve sağ ventrikül yetmezliğinin sağkalım üzerine etkisi ise giderek artmaktadır. 2008-2010 yılları ile 2011-2013 yılları arasında yan etkilerin görülme oranı ise giderek azalmaktadır.

Çalışmanın sonuçları özetlenecek olursa;

1. INTERMACS çalışması 10.000’in üzerinde hastanın demografik, sağkalım, yan etki profili değerlendirilerek oluşturulmuştur.
2. Sürekli-akım VAD teknolojisi her yıl 2000’in üzerinde hastaya uygulanmaktadır
3. İnotrop ihtiyacı halen VAD terapisi başlamak için halen eşik noktasını temsil etmektedir.
4. VAD uygulamasında bir yıllık sağ kalım %80, iki yıllık sağkalım %70’dir.
5. DT hedefli uygulamalar giderek artmaktadır (%40)
6. Yan etkiler VAD uygulamalarının en büyük sıkıntısıdır.

7. Yaşam kalitesini artırma amaçlı çalışmalar özellikle son iki yıldır devam etmektedir.
8. Multiple pompa değişimine maruz kalmak mortaliteyi belirgin şekilde artırmaktadır.
9. Implantasyon sonrası ilk üç ayda mortaliteyi en çok etkileyen komplikasyon, nörolojik komplikasyonlardır(93)

Lalonde ve arkadaşlarının HMII ve HVAD uygulamalarını kıyaslayarak yapmış oldukları çalışmaya göre hastaların demografik verileri Tablo 4.2’de yan etki profilleri ise Tablo 4.3’de özetlenmiştir (89).

Çalışmaya dahil edilerek implante edilen cihaza göre gruplanan tüm hastalara ait Tablo 2.1. içerisinde verilen bilgilere göre yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda çalışma grupları arasında yaş değişkeni açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmüş olup ($p=0,028$ $p<0,05$), Heartmate II implantasyonu yapılan grubun daha yaşlı olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında gözlenen bu fark ile gruplara bağımlı olarak toplam takip süresi üzerinde etkisi değerlendirmek için yapılan değerlendirmede yaş ile takip süresi arasında düşük bir negatif korelasyon olduğu görülmüştür ($p=0,007$, $r=-0,364$).

Tablo 4.2. Lalonde ve arkadaşlarının çalışmasında demografik veriler.

Değişken	HeartMate II (n=33)	HeartWare (n=13)	P
	Mean± SD/%	Mean SD/%	
Yaş	49±12	53±14	0.34
Cinsiyet	25E, 8K	3E, 10K	0.001
KMP nedeni			0.88
- İskemik	9(26)	3(23)	
- İdiyopatik	15(45)	5(40)	
- KT sonrası	5(14)	2(14)	
- Diğer	6(15)	3(23)	
Endikasyon			0.73
- BTT	25(75)	10(79)	
- BTC	7(21)	2(15)	
- BT	1(4)	1(6)	
INTERMACS			
- 1	2(6)	0(0)	
- 2	1(3)	1(8)	
- 3	19(58)	8(59)	
- 4	11(33)	5(33)	

Gruplar arasında yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı görülen bir diğer parametre de takip süreleri ($p=0,012$) olmakla beraber, toplam takip süresi $417,55\pm281,849$ gün, Heartware implante edilen hastalarda takip süresi $495,06\pm298,357$ gün, Heartmate II implante edilen hastalarda ortalama takip süresi $281,90\pm189,854$ gün olarak görülmüş ve bu farklılığın muhtemel sebebi olarak, Heartware implantasyonuna daha önce başlanmış olması düşünülmüştür. Cihazların implantasyon amaçlarına yönelik olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede, Heartware'in anlamlı şekilde "Bridge to Transplantation" yaklaşımı için daha fazla kullanıldığı görülmüştür ($p=0,03$).

Tablo 4.3. Lalonde ve arkadaşlarının çalışmasında komplikasyonlar.

Değişken	HeartMate II (n=33)	HeartWare (n=13)	P
	Mean±SD/n (patients-time)	Mean±SD/n (patients-time)	
Mekanik ventilasyon	6±10	3±2	0.38
Inotrop desteği(gün)	8±10	7±4	0.61
PRBC (ünite)	10.8±8.2	10.5±10.4	0.92
FFP (ünite)	8.2±6.7	6±4.3	0.28
Enfeksiyon	1±1	1.6±1	0.06
-driveline(hasta/ay)	8(0.041)	3(0.034)	0.57
-pnömoni(hasta/ay)	10(0.044)	6(0.089)	0.10
-bakteriyemi(hasta/ay)	2(0.007)	3(0.025)	0.16
-üriner(hasta/ay)	6(0.027)	4(0.058)	0.28
Reoperasyon (hasta-yoğun bakım yatış gün sayısı)	11(0.029)	5(0.030)	0.82
KC yetmezliği (hasta-yoğun bakım yatış gün sayısı)	6(0.025)	6(0.030)	0.98
Böbrek yetmezliği (hasta-yoğun bakım yatış gün sayısı)	7(0.017)	3(0.018)	0.88
RV yetmezliği (hasta-yoğun bakım yatış gün sayısı)	13(0.055)	7(0.065)	0.58
Tromboemboli (hasta-yoğun bakım yatış gün sayısı)	2(0.004)	2(0.009)	0.16
GİS kanama (hasta-ay)	0	4(0.034)	0.005

Kliniğimizde LVAD implantasyonu yapılan ve çalışmaya dahil edilen 55 hastadan 25 tanesi takip sürecinde kaybedilmiş, toplam mortalite %45,5 olarak görülmüştür. Kliniğimizde Heartware implantasyonu yapılan toplam 35 hastanın %51,4'ü (n=18), Heartmate II implantasyonu yapılan toplam 20 hastanın %35'i (n=7) gözlem sürecinde kaybedilmiştir. Her iki cihaz arasında mortaliteler açısından yapılan değerlendirmede, anlamlı bir farklılık görülememiş olmakla beraber ($p=0,239$), cihazlara yönelik yapılan sağ kalım analizinde de cihazlar arasında sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülememiş ($p=0,556$) ve grupların çeşitli faktörlerle ilintili sağ kalım tabloları Şekil 3.1'de verilmiştir.

4.2. Perioperatif Kan Ürünü Kullanımı

Ameliyat sırasındaki kanama ventriküler destek sistemlerinin en sık görülen komplikasyonlarından biridir (94). İmplantasyon sırasında ve erken post-operatif dönemde artmış kan ürünü kullanımının 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (95,96). Ayrıca kan transfüzyonu gerektiren kanamanın artmış sağ ventrikül disfonksiyonu, infeksiyon riski ve allosensitizasyon gelişimi ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda rapor edilmiştir (97). Miller ve arkadaşlarının BTT endikasyonu ile HMII uygulanan hastalar üzerinde erken dönem sonuçlara dayanarak yapmış oldukları çalışmaya göre, hastaların %50'den fazlası ilk 30 günde 2 üniteden fazla kan transfüzyonuna ihtiyaç duyarken, %30'dan fazlası mediastinal kanama nedeniyle re-operasyona gitmiştir (98). Lalonde ve arkadaşlarının 33 HMII ve 13 HVAD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada perioperatif dönemde kan ve taze donmuş plazma kullanımı oranları benzer olup, iki hasta grubu arasında kan ürünü ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (90). Haglund ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise intraoperatif dönemde HVAD hastalarında HMII hastalarına oranla RBC (red blood cell) ve Kriyoprepisat ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, platelet, taze donuş plazma ve toplam kan ürünü ihtiyacı HW hastalarında daha az olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Postoperatif dönemde ise tüm kan ürünlerinin kullanım ihtiyacı HVAD hastalarında daha az olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (94). Sabashnikov ve arkadaşlarının 70 HMII ve 51 HVAD hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada kan transfüzyon ihtiyacı HMII hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,016$) (92).

HVAD Avrupa’da 2009 yılından itibaren hem pediatrik, hem yetişkin hastalarda kullanıma girmiş olan yeni dönem minyatürize sentrifujal kan pompa sistemidir. Yaklaşık 160 gram ağırlığı ile 290 gram ağırlığındaki HMII ile kıyaslandığında daha hafiftir. HMII gibi bir pompa cebine, abdominal cerrahiye ve bu işlemlerin komplikasyonuna maruz kalınmaz. HMII implantasyonu yapılan hastalardaki daha yüksek kan transfüzyon ihtiyacı bu ek cerrahi işlemlere bağlanabilir. Küçük boyutuna rağmen HMII ile benzer akım oranını sağlamaktadır (10 L/min) (99-102).

Hastalara perioperatif dönemde kullanılan kan ve kan ürünleri incelendiğinde, tüm gruplarda ortalama $2,18 \pm 1,32$ ünite eritrosit süspansiyonu ve $1,69 \pm 1,41$ ünite TDP kullanımı olmuşken, bu değerlendirme gruplamalara bağımlı olarak yapıldığında Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda ortalama $2,15 \pm 1,43$ ünite eritrosit süspansiyonu, $1,75 \pm 1,20$ ünite TDP, Heartware implantasyonu yapılan hastalarda ortalama $2,2 \pm 1,27$ ünite eritrosit süspansiyonu ve $1,66 \pm 1,53$ ünite TDP kullanımı olduğu görülmüş olup, gruplar arasında perioperatif kan ($p=0,697$) ve TDP ($p=0,509$) kullanımları arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Sol ventrikül destek sistemi implantasyonu işlemi sırasında hastalarda kross-klemp ve kardiopleji ile indüklenen kardiyak arrest olmaksızın verilen kardiyopulmoner destek süreleri gruplamadan bağımsız olarak değerlendirildiğinde ortalama $101,76 \pm 37,04$ dakika olarak görülürken, bu değerlendirme gruplamalara bağımlı olarak yapıldığında, Heartmate II implante edilen hastalarda intraoperatif kardiyopulmoner bypass ise dolaşım desteği süresi ortalama $110,25 \pm 23,14$ dakika, Heartware implante edilen hastalarda ise $96,91 \pm 42,59$ dakika olarak gözlenmiş ve kardiyopulmoner bypass ile dolaşım desteği süreleri arasında Heartware lehine istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,009$). Yapılan istatistiksel değerlendirmede, intraoperatif kardiyopulmoner bypass desteği süresi ile perioperatif eritrosit süspansiyonu kullanımı arasında anlamlı bir korelasyon görülemezken ($p=0,189$), TDP kullanımı ile zayıf bir pozitif korelasyon izlenmiştir ($p=0,01$ $r=0,344$).

4.3. Cihaz İçi Trombüs

Cihaz içi trombüs VAD implantasyonunun en çok korkulan komplikasyonudur. Tanı koymak her zaman kolay olmayabilir. Erken veya geç dönemde meydana gelebilir. Tipik olarak artmış pompa gücü, non-laminer akıma bağlı hemoliz ve tekrarlayan kalp yetmezliği ile ilişkili olarak ortaya çıkar (97). Üç paternde ortaya çıkabilir.

- 1) Akut oklüzyon: Vakum etkisiyle ilişkili total oklüzyon,
- 2) Subtotal oklüzyon: Güç ve akımda ani düşüşle kendini gösterir.
- 3) Trombüs olayına bağlı günler boyunca devam eden yüksek güç alarmı ile akım ve güçte kademeli artış. Son patern en sık karşılaşılan paternidir.

INTERMACS'e göre pompa trombüsünün klinik tanımlaması: VAD implantasyonundan 72 saat sonra;

- Pompa akımında dalgalanmalar; beklenmeyen güç artımı ve bu güç artımına karşı beklenenden fazla akım (psödoflow) ya da güç ve akımda çok ani düşüş,
- Hemoliz ile ilişkili biyokimyasal parametrelerde artış; laktat dehidrogenazda normalin iki katından fazla artış veya, plazma serbest hemoglobininde 40 mg/dl'nin üzerinde artış veya, hemoglobinüri ve/veya
- VAD değişiminden sonra pompada organize trombüsün görülmesi ve/veya
- Oskültasyonda anormal pompa seslerinin duyulması, olarak tanımlanmıştır (103).

Ekokardiyografi tanıda yardımcı olabileceği gibi aortik kapak açılım sıklığında artış ve ciddi mitral rejürjitasyon gibi trombüsün indirek kanıtları tanıyı akla getirmektedir. Sağ kalp kateterizasyonu artmış sağ ve sol dolum basıncını gösterebilir. Trombolitik tedavi; geçirilmiş cerrahi, GİS kanama, serebrovasküler kanama ve infarkt gibi riskler sebebiyle kontrendikedir. Tedavi seçimi genellikle pompanın çıkarılmasıdır. Doku plazminojen aktivatörü ve tenekteplaz infüzyonu, intrakaviter tirofiban uygulaması denenebilecek diğer tedavi yöntemleridir (97). Najjar ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada cihaz içi trombüsün VAD implantasyonundan ortalama 353 +/- 329 sonra ortaya çıktığını rapor etmişlerdir. Ortalama trombüs olayı ortaya çıkış süresi 245 gün (14- 1293 gün) olarak bildirilmiştir. Aynı kohort çalışmada cihaz içi trombüs gelişme oranı %8.1'dir. Trombüs gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında INR (international normalized ratio) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. HeartWare uygulanan 382 hastadan 34 tanesinde trombüs gelişmiş olup 4

tanesine doğrudan pompa değişimi uygulanmış ve %100 sağkalım elde edilmiştir. 30 hastaya ise medikal terapi uygulanmış olup 15 tanesinde tedavi başarılı olmuştur. Medikal tedavinin başarısız olduğu 12 hastaya pompa değişimi uygulanmış 8 tanesinde sağkalım sağlanırken 4 ü kaybedilmiştir. Pompa değişimi yapılmayan 3 hastanın ikisi transplanta giderken bir tanesi kaybedilmiştir (103).

Bizim çalışmamızda ise toplam 55 hastanın 11 tanesinde cihaz içi trombüs meydana gelmiş olup, bu hastalardan 10 tanesi HeartWare, 1 tanesi Heartmate II uygulanan hasta grubundandır. Cihaz içi trombüs komplikasyonu HeartWare grubunda daha yüksek bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,042$). Preoperatif trombosit sayısı ile cihaz içi trombüs gelişimi arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p=0,117$). Hastalar INTERMACS skorlarına yönelik olarak gruplanarak, her bir INTERMACS grubuna yönelik cihazların etkinliklerini kıyaslamaya yönelik olarak yapılan değerlendirmede grup içi hasta sayısı yeterli olmadığı için INTERMACS Level-1 hastalar için yapılamamış ancak, INTERMACS Level-2 ve Level-3 için yapılabilmektedir. Bu gruplar kendi içinde INTERMACS skorlarına göre level 2 ve level 3 olarak değerlendirildiklerinde iki VAD grubu arasında cihaz içi trombüs gelişimi açısından anlamlı fark bulunmamıştır. DKMP tanılı hastalarda, implantasyonu yapılan Heartmate II ve Heartware'e ait cihaz içi trombüs tabloları karşılaştırıldığında, Heartware implantasyonu yapılan 6 hastada cihaz içi trombüs oluşumu gözlenirken, Heartmate II implantasyonu yapılan hiçbir hastada cihaz içi trombüs gözlemlenmemiş ve yapılan değerlendirmede, DKMP tanılı hastalarda Heartware'in cihaz içi trombüs geliştirme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,046$).

Çalışmamıza dahil edilen hastalar INTERMACS seviyelerine göre seviye 3 altı ve seviye 3 ve üstü olarak gruplandırılarak değerlendirildiğinde, toplam 11 cihaz içi trombüs vakasının, 3 tanesi (%12,5) seviye 3'ün altındaki hastalarda, 8 tanesi de seviye 3 ve üstü hastalarda gözlenmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,310$). Değerlendirme, implante edilen cihazlar da dahil edilerek yapıldığında, Heartmate II implante edilen hastalarda INTERMACS seviye 3 altı ile seviye 3 ve üstü olarak belirttiğimiz gruplar arasında yapılan değerlendirmede, sadece bir hastada ortaya çıkan cihaz içi trombüs tablosunun seviye 3 ve üstü grubunda meydana geldiği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülemedi $p=(1)$, bu değerlendirme Heartware için yapıldığında ise toplam 10 cihaz içi trombüs vakasının, 3

tanesi seviye 3'ün altı grubunda, 7 tanesi seviye 3 ve üstü grubunda yer almakla beraber yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,451$).

Demografik data'lara bağlı multivaryant çalışmaların sonucunda pompa trombüsü açısından 4 bağımsız risk faktörü tanımlanmıştır (odds ratio>2). Bunlar ortalama arteriyel kan basıncının 90 mmHg'nın üzerinde olması, 81 mg aspirin dozunun altında uygulanan anti-platelet rejimi, INR'nin 2 ve altında olması, implantasyon sırasında INTERMACS hasta profil düzeyinin 3 veya üzerinde olmasıdır (103).

4.4. Gastrointestinal Sistem Kanamaları

Günümüzde elde edilen verilere göre VAD implantasyonu sonrası ilk 30 günde en sık görülen komplikasyon cerrahi nedenli olmayan kanamalardır. En sık kanama şekli ise epistaksis, ĖİS kanamaları, mediasten veya toraks kanamaları ve intrakranial kanamalar şeklinde'dir. INTERMACS verilerine göre kanama lokasyonu sırasıyla mediasten (%45), torasik plevral boşluk (%12), alt gastrointestinal sistem (%10), göğüs duvarı (%8) ve üst ĖİS (%8) dir. Aksiyel ve pulsatil akım cihazlarda kanama sıklığı açısından fark yoktur (104). VAD implantasyonu sonrası ĖİS kanamalarının patofizyolojisinde akkiz Von Willebrand faktör sendromu, subklinik arteriovenöz malformasyon, azalmış pulsasyon ve artmış intraluminal basınç sebebiyle submukozal venöz peksusun distasyonu rol oynar (105).

Aksiyal-akım device uygulanan tüm hastalara anti-platelet tedavi ve warfarin tedavisi uygulanmaktadır. Bu antikoagulan tedavilerin kanama riskini artırdığı bilinmektedir. Prototipi HeartMate XVE olan pulsatil akım device'lerde ise antikoagulan tedavi şart değildir (106). VAD implantasyonundan sonra tromboembolik komplikasyon riskini azaltmak için HeartMate II LVAD yapımında titanyum, akrilik ve politetrafloroetilen gibi biyomateriyaller kullanılmaya başlanmıştır. Tüm bu modifikasyonlara rağmen hiçbir mekanik materyal biyolojik olarak etkisiz değildir. Herhangi bir biyomateriyal dolaşımdaki kanla temasa geçtiğinde immünolojik ve trombotik proteinlerle etkileşime geçip koagölasyon sistemini aktifleyebilir (107). Bu nedenle tüm VAD uygulanan hastalara, kanama riskini arttırmasına rağmen antikoagulan tedavi başlanmalıdır.

Crow ve arkadaşları ilginç olarak aksiyel VAD implantasyonu ve antikoagülan tedavi birlikteliğinin, tek başına antikoagülan tedaviye oranla daha fazla kanama komplikasyonuna neden olduğu sonucuna varmışlardır (108). Ayrıca son çalışmalar VAD implantasyonu sonrası kanama riskinin, tromboemboli riskinden daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Kanama riskini azaltmak ve aynı zamanda tromboembolik komplikasyonları önlemek amacıyla farklı merkezlerde çeşitli antikoagülan tedavi modifikasyonları yapılmakla birlikte; bunlardan herhangi birini benimsemek için henüz uzun dönem sonuçları inceleyen yeterli veri yoktur (104).

Von Willebrand faktör 250-kDa ağırlığında vasküler endotelial hücrelerden salınan bir moleküldür. Hasara uğrayan damarda kollajenle ile etkileşime geçerek multimerler oluştururlar. Platelet reseptörlerine bağlanarak aktivasyon, adezyon ve agregasyonu indükler. Patolojik koagulopatiji önlemek için vWF multimer boyutunun ayarlanması gereklidir. Bu boyut primer olarak, bir metalloproteinaz olan ADAMTS13 molekülü tarafından düzenlenir. Bu proteaz spesifik bölgesinden (A2 domain) vWF multimerine bağlanarak ayrışmasına ve ortadan kalkmasına neden olur. ADAMTS13 proteaz eksikliğinde büyük vWF multimerleri dolaşımda protrombotik durumların ve trombotik trombositopeni purpuranın gelişimine neden olur. Tersisi durumda ise vWF multimer depleksyonu sonucu tıpkı akkiz vWF hastalığında olduğu gibi patolojik kanamalar meydana gelir (109). Akkiz vWF hastalığı ile GIS kanamaları arasındaki ilişki Heyde sendromu olarak adlandırılmıştır. Bu sendrom ilk defa ciddi aort darlığı hastalarında akkiz vWF hastalığı ve GIS kanamasının birlikte görülmesi ile tanımlanmıştır. Bu sendromun gelişiminde çok sayıda faktör rol oynamakla birlikte öne sürülen mekanizmalardan biri aort kapağından geçerken meydana gelen stres nedeniyle vWF multimerlerinin konformasyonel değişikliğe uğraması ve bunun sonucunda proteolitik aktiviteyi başlatmasıdır (108). Bir diğer mekanizma ise aksiyel akım device sistemlerinde de ortaya çıkan artmış intraluminal basınç ve azalmış pulsatilitedir. Bu da LVAD uygulanan hastalarla aort yetmezliği hastalarında benzer mekanizmalar ile kanama ortaya çıkabileceğini göstermektedir (110). Geisen ve arkadaşları kalp transplantı yapılan ve aksiyel akım LVAD uygulanan hasta gruplarının protrombin zamanı, trombosit sayısı ve total vWF düzeylerini kıyaslamışlar ve LVAD uygulanan hasta grubunda HMW vWF multimerlerinin sayısında belirgin azalma saptamışlardır (111). Çok sayıda çalışmada aksiyel akım LVAD implante hastalarında bir miktar akkiz vWF hastalığı ortaya çıktığı rapor edilmiştir (104). Retrospektif bir çalışmada HeartMate

II LVAD implante edilen 79 hastanın tamamında; transplant sonrası düzelen, azalmış veya tamamen tükenmiş HMW vWF multimer düzeyi saptanmıştır (112).

LVAD uygulanan hastalarda kanamanın diğer bir nedeni ise arteriovenöz malformasyonların gelişmesidir. Teorik olarak, artmış intraluminal basınç ve vasküler düz kas kontraksiyonları sempatik tonüsün artmasına neden olur bu da düz kas relaksasyonuna, arteriovenöz dilatasyona ve sonuç olarak AVM gelişmesine neden olur (113). Diğer bir hipotez ise azalmış pulsatil basınç intestinal hipoperfüzyona neden olur ve bölgesel hipoksiye bağlı olarak vasküler dilatasyon ve anjiodisplazi ortaya çıkmasıdır (106).

Klovaite ve arkadaşlarının 16 Heartmate II hastası üzerinde yapmış oldukları ristosetin ile indüklenmiş platelet agregasyon testinde, hastaların 11 tanesinde bozulmuş platelet agregasyonu ve kanama öyküsü olduğunu tesbit etmişlerdir (114).

Demirözü ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Heartmate II uygulanan 172 hastanın 32 tanesinde kanama gelişmiştir. Bu kanamalardan 16 tanesi üst gastrointestinal sistem, 15 tanesi alt gastrointestinal sistem, 1 tanesi ise hem alt hem üst gastrointestinal sistemde meydana gelmiştir. Hastaların 10 tanesinde arteriovenöz malformasyon tesbit edilmiş olup, kanama geçiren hastaların geçirmeyen hastalara oranla yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur (115). Lalaonde ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 33 HeartMate II hastasının hiçbirinde GİS kanaması görülmezken, 13 HeartWare hastasının 4 tanesinde (%31) GİS kanaması görülmüştür. Aradaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$) (89). Bizim çalışmamızda ise 35 HeartWare hastasının bir tanesinde, 20 HeartMate II hastasının 3 tanesinde (toplam 4 hastada) gastrointestinal kanama meydana gelmiş olup; Heartware ve Heartmate II implantasyonu yapılan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,131$). DKMP tanılı hastalarda gastrointestinal kanama açısından yapılan değerlendirmede ise Heartmate II ve Heartware implantasyonu yapılan birer hastada GIS kanaması gözlenmiş, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,579$).

4.5. Post-operatif Tromboemboli

Device teknolojisindeki tüm gelişmelere rağmen, serebrovasküler olaylar gibi ciddi komplikasyonlar halen VAD implantasyonu yapılan hastaların sağkalımını etkilemektedir. İskemik olayları engellemek amacıyla uygulanan antitrombotik tedavi rejimleri hem sistemik kanamaya hem de hemorajik serebrovasküler olaylara neden olabilmektedir. Günümüzde uygulanan antitrombotik tedavi protokolleri genellikle hayvan deneylerine ya da uzman görüşüne dayanmaktadır. Bu nedenle antitrombotik tedavi konusunda henüz bir konsensus yoktur ve farklı merkezlerde farklı rejimler uygulanabilmektedir. Backes ve arkadaşlarının bu konuda yapmış oldukları review çalışmada 10 farklı postoperatif antitrombotik tedavi protokolü gözlemlediklerini rapor etmişlerdir.

- 1) Heparin ardından kumarin, ASA ve dipiradamol
- 2) Heparin ardından kumarin ve ASA
- 3) Kumarin ile birlikte ASA ve dipiradamol
- 4) ASA ve dipiradamol
- 5) Heparin ardından ASA ve dipiradamol veya klopidoğrel
- 6) Heparin ve ardından kumarin
- 7) Heparin ardından ASA ile birlikte kumarin ve klopidoğrel
- 8) Düşük molekül ağırlıklı heparin ardından ASA ve klopidoğrel
- 9) Düşük molekül ağırlıklı heparin ardından ASA, klopidoğrel ve kumarin
- 10) Heparin ardından kumarin, ASA, dipiradamol ve klopidoğrel (116).

Biz kendi kliniğimizde heparin sonrasında kumarin, ASA ve dipiramidol protokolünü uygulamaktayız.

HeartMate II halen dünya üzerinde en çok tercih edilen VAD sistemidir. 5 yıl içerisinde 4000'in üzerinde hastaya uygulanmıştır. İlk HMII implantasyonu yapılan hastalarda cihaz içi trombüs komplikasyonu ortaya çıkması üzerine hastalara postoperatif heparin ve ardından kumarin rejimi uygulanmaya başlanmıştır. Ancak önceleri uygulanan postoperatif heparinin tromboembolik komplikasyonları azaltmadığı ve kısa dönemde sistemik kanama riskini arttırdığı belirtilmektedir. Ancak postoperatif kanamada antitrombotiklerin kullanımı yanı sıra daha önce bahsettiğimiz faktörler de rol oynamaktadır. Günümüzde önerilen tedavi rejimi hedef INR 1.5-2.5 arasında olacak şekilde ASA ve kumarin kombinasyonlarının kullanılmasıdır (107-117).

4.6. Hemorajik ve/veya İskemik SVO

LVAD implantasyonu hastalarında SVO iskemik ve hemorajik stroke olarak meydana gelebilmektedir. Bu komplikasyonun gelişiminde hipertansiyon ve antikoagülan tedavi yanı sıra daha önce bahsettiğimiz vWF sendromu gibi etkenlerde rol oynayabilmektedir. Bashir ve arkadaşlarının 71 HVAD hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada 10 hastada iskemik stroke (4'ü ilk 30 gün, 6'sı geç dönem); 9 hastada ise hemorajik stroke (2'si ilk 30 gün içinde 7'si geç dönem) meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Takipleri sırasında 4 hasta iskemik, 4 hasta hemorajik stroke nedeniyle kaybedilmiştir. 43 erkek hastanın 7 tanesinde 28 kadın hastanın 11 tanesinde nörolojik komplikasyon gözlenmiş olup, nörolojik komplikasyon oranı kadınlar istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (118). Lalonde ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada HVAD hastalarında HMII hastalarına oranla artmış stroke insidansı olduğunu saptamışlardır ($p=0.004$) (90).

Sabashnikov ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise HVAD ve HMII hasta grubunda stroke insidansı açısından anlamlı fark görülmemiştir (92).

DKMP tanılı hastalarda iskemik veya hemorajik şeklinde ayırt etmeksizin SVO meydana gelmesine yönelik yapılan incelemede, Heartmate II'de 3, Heartware'de 12 SVO tablosu meydana gelmiş, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,095$). SVO'nun altında yatan etmen iskemik ve hemorajik şeklinde ayrılarak incelendiğinde ise, Heartmate II implante edilen 1 hastada, Heartware implante edilen 11 hastada iskemik SVO tablosu ortaya çıkmış, yapılan istatistiksel değerlendirmede bu durum DKMP tanılı hastalarda Heartware'in iskemik SVO açısından daha yüksek risk taşıdığını göstermiştir ($p=0,019$). Ancak aynı değerlendirme hemorajik SVO için yapıldığında ise, Heartmate II implantasyonu yapılan toplam 2 hastada, Heartware implantasyonu yapılan toplam 4 hastada hemorajik SVO tablosu ortaya çıktığı görülmüş ve yapılan istatistiksel değerlendirmelerde DKMP tanılı kalp yetmezliği hastalarında implantasyonu yapılan iki cihaz arasında hemorajik SVO meydana getirme riski açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,669$).

4.7. Driveline Yeri Enfeksiyonu

Pulsatil akım device sistemlerinden, aksiyel sistem device sistemlerine geçiş daha iyi sağ-kalım ve yaşam kalitesi yanı sıra daha az komplikasyon oranları elde edilmiştir. Tüm bu olumlu sonuçlara rağmen driveline enfeksiyonu süregelen bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmakta, morbidite ve mortaliteler neden olmaktadır. Önceleri driveline enfeksiyonunun antibiyotik terapisi, cerrahi debridman, hatta pompanın çıkarılması ile tedavi edilememesi üzerine Heartmate II device sistemi tasarımında değişikliklere gidilmiştir. Driveline uzunluğunun yaklaşık yarısı velur ile, geri kalan kısmı ise silikon ile kaplanmıştır. Enfeksiyon riskini azaltmak için drivelinenin sadece silikon kısmının eksternalizasyonu önerilmektedir (119). VAD enfeksiyonu sadece perkutan driveline'ı etkileyebileceği gibi pompa cebine, pompa ve/veya kanülüne, pompa çevresine, sternuma ve kan yoluyla sistemik olarak yayılabilir (119). VAD enfeksiyonlarının mikrobiyolojik etkenleri çeşitlilik arz etmekle birlikte, gram pozitif mikroorganizmalar daha dominant olarak karşımıza çıkmaktadır. Gordon ve arkadaşları Ocak 2006 ve Ocak 2009 tarihleri arasında çok merkezli olarak yapmış oldukları çalışmada VAD implantasyonu uygulanan 150 hastayı enfeksiyon komplikasyonu açısından değerlendirmişlerdir. Hastaların 34 tanesinde VAD enfeksiyonu meydana gelmiştir. Enfeksiyon komplikasyonunun ortalama ortaya çıkış süresini 68 gün olarak bulmuşlardır. Enfeksiyonların 28 tanesi driveline enfeksiyonu şeklinde görülmekle birlikte, 16 hastada enfeksiyon sistemik olarak yayılmış ve septik emboli ile komplike olmuştur. Dokuz hastada koagülaz negatif stafilokokkus enfeksiyonu olup, 7 tanesinde etken stafilokokkus aureustur. 5 tanesinde enterekoklar ve viridans streptokoklar, 5 tanesinde Pseudomonas aeruginosa, diğer birkaç hastada ise gram negatif etkenler görülmüştür. 5 enfeksiyon plimikrobiyal olarak ortaya çıkmış olup 1 hastada etken mantardır (Candida Glabrata). Bu hastada enfeksiyon graft erozyonu ve ölümle sonuçlanmıştır. 3 hastada ise kültür negatif olup enfeksiyonun klinik ve histopatolojik kanıtları ile değerlendirme yapılmış ve antibiyotik tedavisi başlanmıştır (120).

Kliniğimizde mekanik dolaşım desteği sistemi implantasyonu yapılan tüm hastalardan erken dönemde gönderilen kan kültürü sonuçlarına göre, 2 hastada Stenotrophomonas maltophilia, 1 hastada Staphylococcus faecialis, 1 hastada Echerichia coli, 1 hastada Enterobacter aerogenes, 1 hastada Staphylococcus epidermidis üremesi görülmüştür. Bu üremeler cihaz türlerine göre incelendiğinde, Heartware implante edilen

hastaların erken dönem kan kültürlerinde 1 hastada *Echerichia coli*, 1 hastada *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi gözlenirken, Heratmate II implante edilen hastalardan 1 tanesinde *Enterobacter aerogenes*, 1 tanesinde *Enterococcus faecium*, 1 tanesinde *Stenotrophomonas maltophillia*, 1 tanesinde de *Staphylococcus epidermidis* üremesi olmuştur.

Hastalarda geç dönemde gönderilen kan kültürlerinde ise en çok üreyen mikroorganizma *Staphylococcus aureus* (n=8) olmakla beraber, bunu *Acinetobacter baumanii* (n=3), *Enterococcus faecialis* (n=2) ve *Staphylococcus haemolyticus* (n=2) izlemiştir. Ayrıca hastalarda bu iki mikroorganizma dışında *Echerichia coli*, *Klasiella oxytoca*, Koagülaz Negatif Streptokoklar, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus gordonii*, *Staphylococcus hominis* ve *Stenotrophomonas maltophillia* üremeleri de birer hastada görülmüştür. Hastalarda geç dönem kan kültürlerinde en sık üreme gösteren mikroorganizma olan *Staphylococcus aureus*'un cihaza bağlı olarak değerlendirilmesinde, Heartware implantasyonu yapılan 7 hastada, Heartmate implantasyonu yapılan 1 hastada üreme gösterdiği görülmüştür. Ayrıca Heartware implantasyonu yapılan 1 hastada, Heartmate II implnatasyonu yapılan 2 hastada da *Acinetobacter baumanii* üremesi gözlenmiştir.

Hastalardan erken dönemde yapılan katater kültürlerinde, 1 hastada *Acinetobacter baumanii*, 1 hastada *Klasiella oxytoca* ve 1 hastada *Pseudomonas aeruginosa* üremeleri gözlenmiştir. Ayrıca geç dönemde gönderilen katater kültürlerinde de sadece 2 hastada *Acinetobacter baumanii* üremesi görülmüş olup, üremenin görüldüğü hastalardan bir tanesi Heartmate II, diğeri ise Heartware ile desteklenen hasta grubunda yer aldığı gözlenmiştir.

Hastalardan erken dönemde gönderilen idrar kültürlerinde 1 hastada *Echerichia coli*, 1 hastada *Enterococcus faecium* ve 1 hastada da *Klasiella oxytoca* üremesi gözlenmiş olup, geç dönem idrar kültürlerinde ise 3 hastada *Enterococcus faecialis*, 2 hastada *Echerichia coli* ve 1 hastada ise *Staphylococcus aureus* üremesi görülmüştür.

Hastalardan erken dönemde gönderilen trakeal aspirat kültürlerinde, 2 hastada *Pseudomonas aeruginosa*, 2 hastada *Rothia mucilaginosa*, 1 hastada *Acinetobacter baumanii*, 1 hastada *Echerichia coli* ve 1 hastada *Klasiella pneumoniae* üremeleri görülmüş olup, geç dönem trakeal aspirat kültürlerinde ise, 2 hastada *Acinetobacter baumanii*, birer hastada da *Enterobacter cloacae*, *Klasiella pneumoniae*, *Moraxiella*

species, *Staphylococcus aureus* ve *Stenotrophomonas maltophilia* üremeleri gözlenmiştir.

Kliniğimizde mekanik dolaşım desteği implantasyonu sonrasında uzun dönemde karşılaştığımız en büyük sorunlardan bir tanesi olan driveline yeri enfeksiyonlarına sebep olan etmenler incelendiğinde, implantasyonu yapılan her iki cihazdan da toplam 11 hastada alınan driveline yeri pü kültürlerinde *Staphylococcus aureus* üremesi meydana gelmiş, ayrıca hastalarımızda driveline yeri enfeksiyonuna yol açan diğer mikroorganizmalar olarak da birer hastada *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter species*, *Echerichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klasiella species*, *Pseudomonas auresinosa*, *Streptococcus oralis* ve Gram pozitif basil üremeleri gözlenmiştir. Driveline yeri enfeksiyonuna en çok yol açan etmen olarak gördüğümüz *Staphylococcus aureus* üremesini cihazlara bağlı olarak incelediğimizde ise, Heartware implantasyonu yapılan 7 hastada, Heartmate II implantasyonu yapılan toplam 4 hastada driveline yerinden alınan pü kültüründe üreme göstermiş olup, bulgular diğer çalışmalar ile benzer bulunmuştur.

4.8. Sağ Ventrikül Yetmezliği

Sağ ventrikül yetmezliği LVAD implantasyonu uygulanan hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir (121). Preoperatif dönemdeki sağ ventrikül yetmezliği postoperatif dönemde sağ ventrikül yetmezliğini etkileyen en önemli faktördür. Tanısal anlamda ekokardiyografi yardımcıdır. Septal deviasyon yanı sıra sağ ventrikül şeklinde ve boyutlarında değişiklik olması sağ ventrikül yetmezliğine işaret etmektedir. RV yetmezliği için tanımlanan risk faktörleri şunlardır:

- LVAD endikasyonu (DT hastaları, BTT hastalarından daha yüksek riske sahiptir)
- Cinsiyet (kadın hastalar erkeklere göre daha fazla risk altındadır).
- Preoperatif dolaşım yetmezliği bulguları; mekanik destek, IABP, arrest vb
- End-organ disfonksiyon bulguları; Pre-op ventilasyon desteği (5 ya da daha fazla), karaciğer ve böbrek yetmezliği, malnutrisyon (BUN>48 mg/dL, albumin<^mg/dL), pıhtılaşma bozuklukları, WBC>12.2 k/mm, platelet<120k/mm, artmış pro-BNP, neopterin, procaltitonin, big endotelin-1, artmış CRP

- TTE (yeni jenerasyon iki boyutlu global longitudinal RV akım görüntüleme sistemi) ile saptanan ciddi RV sistolik disfonksiyon bulgusu;
RVEDD>35 mm, RVEF<%30, RV boyutu>50 mm
- Pulmoner vasküler hastalık bulguları; CVP<15mmHg, CVP/PCWP>0.63, düşük PAP, düşük kardiyak indeks, düşük ortalama arteriyel basınç, yüksek PVR

Diğer risk faktörleri; iskemik olmayan kardiyomyopati, reoperasyon, pre-operatif ciddi TR, pulmoner tromboemboli.

Sağ ventrikül yetmezliğini önlemeye yönelik sağlanması gereken optimal hemodinamik parametreler ise şu şekilde belirtilmiştir:

- CVP< 8 mmHg
- PCWP<18 mmHg
- CVP/PCWP<0.66
- PVR<2 wood unit
- RVSWI> 400 mmHg mL/m² (122)

4.9. Karaciğer Yetmezliği

LVAD implantasyonu uygulanan hastalarda karaciğer yetmezliği; postoperatif dönemde, preoperatif dönemdeki ALT ve AST düzeyine göre 2 kattan fazla artış olarak tanımlanmaktadır (90). Sabashnikov ve arkadaşlarının 70 HMII ve 51 HVAD hastasında yapmış oldukları çalışmada HMII grubunda yüksek bilirubin (p=0.02) ve ALT (p=0.01) düzeyi ile ilişkili bozulmuş karaciğer fonksiyonları olduğu gözlenmiştir (92). Lalonde ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 33 HMII hastasının 6'sında, 13 HVAD hastasının 6'sında karaciğer yetmezliği gelişmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (90). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da LVAD implantasyonu yapılan tüm hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde iki kat artış olarak tanımlanan, karaciğer yetmezliği postoperatif dönemde tüm hastaların %40'ında (n=22) meydana gelmiş olup, karaciğer yetmezliği Heartware implante edilen hastaların %45,7'sinde (n=16), Heartmate II implante edilen hastaların %30'unda (n=6) görülmüş, gruplar arasında karaciğer yetersizliğine yönelik olarak yapılan değerlendirmede, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,252).

4.10. Renal Yetmezlik

Renal yetmezlik kronik kalp yetmezliği hastalarında sık görülen bir problemdir. Hastaların yaklaşık %45’inde böbrek yetmezliği tespit edilmektedir. Renal yetmezliğin eşlik ettiği kalp yetmezliği hastalarında morbidite ve mortalite artmaktadır. LVAD veya kalp transplantasyonu planlanan hastalarda renal fonksiyon durumu önem arz etmektedir. Çünkü her iki uygulamada da diğer cerrahi prosedürlere nazaran artmış renal fonksiyon kaybı riski mevcuttur. Bunda tedavi sonrası uygulanan immunosupresif ilaçların da etkisi (özellikle kalsinorin inhibisyonu yapan immunsupresifler) bulunmaktadır. Tedavi öncesi ciddi böbrek yetmezliği olan hasta grubunda eş zamanlı kalp-böbrek transplantasyonu bir alternatiftir.

LVAD uygulanan hastaların yaklaşık %45’inde kalp yetmezliği tespit edilmektedir. Uzun by-pass zamanı ve artmış kan kaybı gibi cerrahi faktörler, post-operatif hemodiyaliz ihtiyacı ve reoperasyon böbrekler açısından prognozu kötü etkileyen faktörlerdir. Post-operatif akut böbrek yetmezliği LVAD hastalarında sağkalım oranlarını negatif yönde etkilemektedir (123). LVAD ve renal fonksiyon arasındaki ilişki oldukça kompleks ve değişkendir. Renal disfonksiyon LVAD planlanan hastalar için sağkalımı kötü etkileyen bir faktör olarak ciddi yetmezlik durumunda kontrendikasyon olarak kabul edilebilmektedir. Bunun tersi bir durum olarak LVAD uygulaması sonrası end-organ perfüzyonu düzeldiği ve hemodinamik stabilite sağlandığı için böbrek fonksiyonları düzelebilmektedir. Bu karmaşık ilişkiden dolayı, implantasyon öncesi böbrek yetmezliğinin durumu LVAD sonrası ABY gelişimini tahmin etmekte kuvvetli bir belirteç değildir. Borgi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 100 LVAD hastasının 28’inde akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. Böbrek yetmezliği gelişen grupta gelişmeyen gruba göre preoperatif kreatinin değeri belirgin olarak daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (1.3 mg/dL & 1.6 mg/dL). Fakat aynı durum kronik böbrek yetmezliği için geçerli değildir. Bu durum preoperatif böbrek fonksiyonlarının operasyon sonrası gelişecek KBY açısından prediktör bir değer olmadığını tekrar ortaya koymaktadır. Aynı çalışmada postoperatif dönemde ARF gelişen hasta grubunda sağ ventrikül yetmezliği oranı daha fazla bulunmuş olup (%25 & %5,6 p=0.01), LVAD implantasyonu sonrası ABY gelişimi hem kötü prognoz ile hem de sağ ventrikül yetmezliği gelişimi ile ilişkilidir sonucuna varılmıştır (124).

Lalonde ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 33 HMII 7 sinde, 13 HVAD hastasının 3 tanesinde renal disfonksiyon gelişmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (90). Sabashnikov ve arkadaşlarının 70 HMII ve 51 HVAD hastasında yapmış oldukları çalışmada postoperatif renal fonksiyonlar açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (92).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda postoperatif dönemde renal replasman tedavisi ihtiyacı olması şekilde tanımladığımız böbrek yetmezliği için yapıldığında ise tüm hastaların %40'ında (n=22) böbrek yetmezliği görülmüş, Heartware implantasyonu yapılan hastaların %42,9'unda (n=15), Heartmate II implantasyonu yapılan hastaların %35'inde (n=7) görülen postoperatif böbrek yetmezliğine ilişkin yapılan istatistiksel değerlendirmede, cihazlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,567).

5. SONUÇLAR

Günümüzde değişen yaşam koşulları ve gelişen tedavi seçenekleri ile birlikte dünya nüfusunun yaş ortalaması giderek artmakta bunun sonucunda ileri dönem kalp yetmezliği; tüm toplumlarda sıklığı artan ve yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden bir rahatsızlık olarak karşımıza çıkmaktadır.

İleri dönem kalp yetmezliğinde tüm medikal tedavi yöntemleri ve mekanik destek sistemlerine rağmen tedavide altın standart yöntem kalp naklidir. Hastanın transplantasyona uygun olamaması, donör-recipient uyumsuzluğu ve kadavra yetersizliği nedeniyle kalp nakli uygulanamayan hasta grubunda mekanik dolaşım destek sistemleri BT, DT, BR, BP endikasyonlarıyla başarıyla uygulanan bir tedavi yöntemidir.

VAD implantasyonunda operasyonun zamanlaması ve uygulanacak cihazın tipi oldukça önemli olup, INTERMACS skorlarının zamanlama konusunda belirgin prognostik etkisi vardır.

İdeal destek sistemi; dayanıklı, uygun sistemik debiyi sağlayabilen, fiziksel aktiviteyle orantılı metabolik ihtiyaçları karşılayabilen, küçük, hafif, sessiz, immünolojik olarak inert yapıda, enfeksiyona rezistansı olan, tromboz-kanama-hemoliz riskinin minimal olduğu ve antikoagülasyona ihtiyaç olmayan cihaz olarak tanımlanabilir. Ayrıca tam olarak kolayca implante edilebilmeli, eksternal bir güç kaynağına ihtiyaç duymamalı ve ucuz olmalıdır. Hiç kuşkusuz böyle bir cihazın üretimi için günümüz teknolojisi yetersiz kalmaktadır.

Biz çalışmamızda implantasyon kararı vermede en önemli problemler olarak karşımıza çıkan implantasyonun zamanlaması ve uygulanacak cihaz seçimi sorularına cevap aramak için, günümüzde en sık kullanılan HMII ve HVAD cihazları uygulanan hasta grupları arasında pre-op, intra-op, post-op dönem verilerini değerlendirerek kıyaslama yapmak istedik. Böylece hastalarımızda uygun cihaz seçimi ve optimum zamanlama için veriler elde edip yaşam kalitesini ve sağ-kalımı artırmayı hedefliyoruz.

Çalışmamızdaki hastaları pre-operatif veriler açısından kıyasladığımızda yaş değişkeni açısından anlamlı bir farklılık olduğu görülmüş olup ($p=0,028$ $p<0,05$) Heartmate II implantasyonu yapılan grubun daha yaşlı olduğu gözlenmiştir.

Hasta grupları arasında pre-operatif EF, sol atrium çapı, sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, pulmoner arter basınçları ve TAPSE değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Hasta grupları arasında pre-operatif biyokimyasal veriler (serum Na, K, kreatinin, albumin, total protein, bilirubin ve total protein düzeyi) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Heartware implante edilen hastalarda takip süresi $495,06 \pm 298,357$ gün, Heartmate II implante edilen hastalarda ortalama takip süresi $281,90 \pm 189,854$ gün olarak görülmüş ve bu farklılığın muhtemel sebebi olarak, Heartware implantasyonuna daha önce başlanmış olması düşünülmüştür. Cihazların implantasyon amaçlarına yönelik olarak yapılan istatistiksel değerlendirmede, Heartware'in anlamlı şekilde "Bridge to Transplantation" yaklaşımı için daha fazla kullanıldığı görülmüştür ($p=0,03$). Bu üç parametre haricinde gruplar arasında preoperatif ekokardiyografik tetkikler, hemogram tahlilleri, biyokimyasal tahliller ve redo operasyon gibi teknik veya anatomik zorluklar açısından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık oluşturan başka bir parametre görülmemiştir.

Gruplar arasında peri-operatif kan ürünü kullanımı, intraoperatif kardio-pulmoner bypass ile dolaşım desteği ve post-operatif yoğun bakımda kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Olgular postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde cihaz içi trombüs görülme oranı Heartware'de istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek görülmüş olup ($p=0,042$). DKMP tanılı hastalarda, Heartware implantasyonu yapılan 6 hastada cihaz içi trombüs oluşumu gözlenirken, Heartmate II implantasyonu yapılan hiçbir hastada cihaz içi trombüs gözlemlenmemiş ve yapılan değerlendirmede, DKMP tanılı hastalarda Heartware'in cihaz içi trombüs geliştirme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,046$). Cihaz içi trombüs gelişimi tablosu IKMP tanılı hastalarda değerlendirildiğinde, ortaya çıkan 5 cihaz içi trombüs olayının, 1 tanesi Heartmate II implante 9 edilen hastalarda, 4 tanesi ise Heartware implante edilen hastalarda görülmüş olup, IKMP tanılı hastalarda, implante edilen cihazlar arasında cihaz içi trombüs gelişimi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,617$).

Sol ventrikül destek sistemi implantasyonu yapılan hastalarda sıklıkla görülen komplikasyonlardan bir diğeri olan serebrovasküler olay meydana gelmesi durumu iskemik veya hemorajik SVO olarak ayırt edilmeksizin iki cihaz açısından incelendiğinde, toplam 21 SVO'nun, 17 tanesi Heartware'de, 4 tanesi Heartmate II'de

görülmüş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür($p=0,036$). SVO tablosu iskemik ve hemorajik olarak ikiye ayrılarak incelendiğinde, toplamda 16 iskemik SVO'nun, 14 tanesi Heartware, 2 tanesi Heartmate II implante edilen hastalarda görülmüş olup, iki grup arasında görülen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,018$) görülmüş olup, durum hemorajik SVO'lar açısından incelendiğinde ise toplam 9 hemorajik SVO'nun, 7 tanesi Heartware, 2 tanesi Heartmate II implante edilen hastalarda izlenmiş, bu durum istatistiksel açıdan anlamlı olarak görülmemiştir ($p=0,462$).

Hastalarda cihaz içi trombüs ve iskemik SVO'nun ilişkisine yönelik olarak yapılan istatistiksel incelemede, cihaz içi trombüs izlenen hastaların %54,5'inde ($n=6$) iskemik SVO tablosu gözlenirken, cihaz içi trombüs izlenmeyen hastaların ise %22,7'sinde ($n=10$) iskemik SVO gözlenmiş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı şekilde cihaz içi trombüsü olan hastalarda iskemik SVO tablosunun daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur ($p=0,038$).

INTERMACS LEVEL-3 hastalarda mekanik dolaşım destek sistemi implantasyonu sonrasında ortaya çıkan majör komplikasyonlar olarak değerlendirilen, cihaz içi trombüs, iskemik SVO, hemorajik SVO, GIS kanama ve mortalite açısından iki cihaz arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken, iskemik ve hemorajik SVO'lar, etyolojiden bağımsız şekilde sadece SVO olarak değerlendirilmeye tabi tutulduğunda ise, toplam 11 SVO'nun, 1 tanesi Heartmate II implante edilen hastalarda, 10 tanesi ise Heartware implante edilen hastalarda görülmüş olup, bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,023$).

LVAD implantasyonu yapılan hastalarda sıklıkla görülen bir diğer komplikasyon olan driveline yeri enfeksiyonları izlem süreci boyunca toplam 18 hastada görülmüş olup, bunlardan 8 tanesi Heartware, 10 tanesi Heartmate II implantasyonu yapılan hastalarda ortaya çıkmıştır. Heartmate II aleyhine görülen bu durum istatistiksel olarak da anlamlı görülmüştür ($p=0,039$).

Post-operatif dönemde sağ- kalım, revizyon ameliyatı, karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, hastaneye yeni başvuru, enfeksiyon gelişimi ve GIS kanama açısından hasta grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Hastaların taburculuk sonrasında tekrar hastaneye yatışın sık görülen sebepleri incelendiğinde, driveline yeri enfeksiyonu (n=7), solunum sıkıntısı (n=6), cihaz içi trombüs (n=3), sağ ventrikül yetmezliği (n=3), INR yüksekliği (n=3), driveline yeri dışı enfeksiyon (n=3) olarak görülmüştür.

Diğer hastaneye yatış sebepleri açısından iki hasta grubu arasında belirgin farklılık görülmemekle birlikte sağ ventrikül yetmezliği nedeniyle olan yatışların tamamı HVAD grubundadır.

Bizim çalışmamız ve benzeri diğer çalışmaların varmış olduğu ortak sonuç, implantasyon zamanlaması, cihaz seçimi, hem tromboembolik olayları önleyecek hem de kanamaya neden olmayacak optimum antikoagulan tedavi seçimi, post-operatif komplikasyonlardan özellikle cihaz içi trombüs, karaciğer, böbrek, sağ ventrikül ve aort yetmezliğinin öngörülebilirliği ve önlenmesi konusunda yapılacak çok merkezli geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç olduğudur. Ayrıca ideal cihaz üretimi konusunda da yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. ÖZET

SÜREKLİ AKIM SAĞLAYAN İKİ FARKLI UZUN SÜRELİ VENTRİKÜL DESTEK SİSTEMİ CİHAZININ İMPLANTASYON SONRASI ORTA VE UZUN DÖNEM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Kalp yetmezliği normal dolum basınçlarına rağmen, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanmaktadır. Kalp yetmezliği hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi ya da medikal tedavisi konusunda genel kabul görmüş birçok tedavi modalitesi vardır. Son evre kalp yetersizliği olgularında uygun medikal tedavi ve inotropik destek verilmesine rağmen ileri derecede hemodinamik bozukluk gösteren olgularda, cerrahi alternatifler ön plana çıkmaktadır.

Biz çalışmamızda implantasyon kararı vermede en önemli problemler olarak karşımıza çıkan implantasyonun zamanlaması ve uygulanacak cihaz seçimi sorularına cevap aramak için, günümüzde en sık kullanılan HeartMate-II (HMII) ve Heartmate (HVAD) cihazları uygulanan hasta grupları arasında pre-operatif, intra-operatif, post-operatif dönem verilerini değerlendirerek kıyaslama yapmak istedik. Böylece hastalarımızda uygun cihaz seçimi ve optimum zamanlama için veriler elde edip yaşam kalitesini ve sağ-kalımı artırmayı hedefliyoruz.

Çalışmaya Ocak 2011 ile Ağustos 2014 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı tarafından, elektif şartlar altında sol ventrikül destek sistemi (LVAD) implantasyonu yapılmış olan 55 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda preoperatif ekokardiyografik tetkikler, hemogram tahlilleri, biyokimyasal tahliller ve redo operasyon gibi teknik veya anatomik zorluklar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturan bir durum görülmedi. Sadece yaş değişkeni açısından HMII implante edilen grubun daha yaşlı olduğu gözlemlendi.

Gruplar arasında peri-operatif kan ürünü kullanımı, intraoperatif kardio-pulmoner bypass ile dolaşım desteği ve post-operatif yoğun bakımda kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Olgular postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde cihaz içi trombüs görülme oranı HVAD’de istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek görülmüş olup ($p=0,042$), özellikle DKMP tanılı hastalarda HVAD’in cihaz içi trombüs geliştirme riskinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0,046$).

Serebrovasküler olay meydana gelmesi durumu iskemik veya hemorajik SVO olarak ayırıtılmaksızın iki cihaz açısından incelendiğinde HVAD’in daha riskli olduğu görülmüştür ($p=0,036$). İskemik SVO tablolarında da HVAD’in daha riskli olduğu görülmüş olmakla beraber ($p=0,018$), hemorajik SVO tablolarında iki cihaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Bu hastalarda sıklıkla görülen bir diğer komplikasyon olan driveline yeri enfeksiyonlarında ise HMII’nin istatistiksel olarak daha riskli olduğu gösterilmiştir ($p=0,039$).

Post-operatif dönemde sağ- kalım, revizyon ameliyatı, karaciğer yetmezliği, renal yetmezlik, hastaneye yeni başvuru, enfeksiyon gelişimi ve GIS kanama açısından hasta grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Hastaların taburculuk sonrasında tekrar hastaneye yatışın sık görülen sebepleri incelendiğinde, driveline yeri enfeksiyonu ($n=7$), solunum sıkıntısı ($n=6$), cihaz içi trombüs ($n=3$), sağ ventrikül yetmezliği ($n=3$), INR yüksekliği ($n=3$), driveline yeri dışı enfeksiyon ($n=3$) olarak görülmüştür. Diğer hastaneye yatış sebepleri açısından iki hasta grubu arasında belirgin farklılık görülmemekle birlikte sağ ventrikül yetmezliği nedeniyle olan yatışların tamamı HVAD grubundadır.

Bizim çalışmamız ve benzeri diğer çalışmaların varmış olduğu ortak sonuç, implantasyon zamanlaması, cihaz seçimi, hem tromboembolik olayları önleyecek hem de kanamaya neden olmayacak optimum antikoagülan tedavi seçimi konusunda büyük özen gösterilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca post-operatif komplikasyonlardan özellikle cihaz içi trombüs, karaciğer, böbrek, sağ ventrikül ve aort yetmezliğinin öngörülebilirliği ve önlenmesi konusunda yapılacak çok merkezli geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç olduğudur. Ayrıca ideal cihaz üretimi konusunda da yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, mekanik dolaşım desteği, SVO.

7. ABSTRACT

THE COMPARISON BETWEEN TWO CONTINUOUS-FLOW LONG TERM VENTRICULAR ASSIST DEVICES FOR MID AND LONG TERM RESULTS

Heart failure is a functional or structural disorder of the heart which is characterized by deficiency to offer enough oxygen to the tissues in spite of normal filling pressures. The aim of the treatment of the heart failure, is to fix the symptoms, prevent the hospitalizations, and increase the survival. There are some modalities about the pathophysiology and medical treatments of heart failure. In end stage heart failure cases, surgical treatment procedures must be considered, if advanced haemodynamic instability still persist, although appropriate medical treatment and inotropic support.

The aim of this study is to compare Heartmate II and Heartware Left Ventricular Assist Devices in terms of various condition like timing of implantation, choosing the device, and preoperative, intraoperative and postoperative parameters and improving the survival time and life quality in mechanically supported heart failure patients.

55 patients enrolled the study who were performed the LVAD implantation in electively conditions between 2011, January and 2014 August. In our study groups preoperative echocardiographic evaluations, haemogram and biochemistricaly test results and technical or anatomical difficulties like redo operation were similar. Only differences between sub-groups in the study was the age and Heartmate II sub-group were statistically significantly older then Heartware sub-group. There was no differences between sub-groups in conditions like blood and blood products using and, postoperative ICU stays.

The higher risk of intra device thrombus in Heartware sub-groups ($p=0,042$), especially diagnosed as DCMP patients ($p=0,046$), and there was significantly higher risk of cerebrovascular event caused by hemorrhagically and ischemically reasons in Heartware patients ($p=0,036$), In spite of for cerebrovascular event caused by ischemic reasons, Heartware has significantly higher risk ($p=0,018$), in haemorrhagical CVE there was no difference between sub-groups. The higher risk of driveline place infections in Heartmate II patients ($p=0,039$).

There was no differences in post-operative parameters like survival, revision surgery requirements, hepatic or renal failure, readmissions, the development of infection and gastro-intestinal bleeding.

Most common causes of readmissions in LVAD patients were, the driveline place infections (n=7), respiratory failure (n=6), intra-device thrombus (n=3), right ventricle failure (n=3), unregulated INR levels (n=3), infections except driveline place. There was no differences between two sub-groups in readmission causes.

The common result of our study and the other similar studies, requiring multicenter studies including large patient populations for determining optimal implantation timing, developing optimum anticoagulant medication that prevent thromboembolic events and does not cause bleeding, predicting the post operative complications like intra-device thrombus, liver or renal failure, right ventricle or aortic failure.

Key words: Heart failure, mechanical circulatory support, CVE.

8. KAYNAKLAR

1. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. *BMJ* 2000; 320(7226): 39-42.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G. 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.
3. 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.
4. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail* 2007; 13(7): 569-76.
5. 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.
6. Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, Fraser AG. "Pure" diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 820-8.
7. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co 1994; 253-6.
8. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000; 6(4): 306-13.
9. Villacastín J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, García- Espinosa A. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(8): 768-82.
10. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail* 2000; 6(4): 306-13.
11. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93(4): 476-82.
12. Parmley WW. Cost-effective management of heart failure. *Clinical Cardiology* 1996; 3: 240-2.
13. Copeland JG. Advanced medical therapy does not render heart transplantation obsolete for ambulatory end-stage heart failure patients: a debate. *The Journal of heart and lung*

transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2001; 7: 725-8.

14. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361–71.
15. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 997–1003.
16. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 970–5.
17. Taylor DO. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation 2008; 27(9): 943-56.
18. Writing Group Members, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES et al: Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125(1): 188-97.
19. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *Engl J Med* 2003; 348(20): 2007-18.
20. 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, No 10.
21. Matesan R, Marazuela R, Dominguez-Gil B, Coll E, Mahillo B, De la Rosa G. The 40 donors per million population plan; An action plan for improvement of organ donation and transplantation in Spain: *Transplantation Proceedings* 2009; 41(8): 3453-6.
22. Kirklin JK, Naftel DC. Mechanical circulatory support, registering a therapy in evolution. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 200-5.
23. Liotta D, Hall CW, Henly WS, Cooley DA, Crawford ES, DeBakey ME. Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery; prolonged partial left ventricular bypass by means of intracorporeal circulation. *Am J Cardiol* 1963; 12(3): 399-405.
24. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. *Am J Cardiol* 1971; 27(1): 3-11.
25. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotropic cardiac prosthesis for staged cardiac replacement. *Am J Cardiol* 1969; 24(5): 723-30.
26. Küçükaksu S. Hedef tedavi; Cerrahi: Ventriküler yardımcı cihazlar ve total yapay kalp. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2008, 1(2): 12-33.
27. Küçükaksu DS, Şener E, Undar A, Taşdemir O. First Turkish experience of implantable left ventricular assist device for bridging to transplantation. I. Cleveland Clinic Foundation Heart Failure and Circulatory support. Summit, Cleveland 2002; 12.

28. Küçükaksu DS, Wieselthaler G, Göksedef D. Türkiye’de Kalıcı amaçlı DeBakey VAD’in ilk implantasyonu. I. Ulusal-Uluslararası Katılımlı Yapay Organlar ve Destek Sistemleri Kongresi 2007; 14: 2-5.
29. Holman WL, Kormos RL, Naftel DC. 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.
30. Millere LW, Pagani, FD, Russell SD. Use of a continuous –flow device in patients awaiting list transplantation. *HeartMate II Clinical Investigators. N Engl J Med* 2007; 357: 885-96.
31. Frazier, OH, Shah, NA. & Myers TJ. Use of the Flowmaker (Jarvik 2000) left ventricular assist device for destination therapy and bridging to transplantation. *Cardiology* 2004; 101(1-3): 111-6.
32. Osaki S, Edwards NM, Johnson MR. Improved survival after heart transplantation in patients with bridge to transplant in the recent era: a 17-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(6): 591-7.
33. Cleveland JC Jr, Grover FL, Fullerton. Left ventricular assist device as bridge to transplantation does not adversely affect one-year heart transplantation survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 774-7.
34. Taylor DO, Edwards LB, Aurora, P. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 943-56.
35. Osaki S, Edwards NM, Johnson MR. Improved survival after heart transplantation in patients with bridge to transplant in the recent era: a 17-year single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(6): 591-7.
36. Samuels LE, Holmes EC, Garwood P, Ferdinand F. Initial Experience With the Abiomed AB5000 Ventricular Assist Device System; *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 309-12.
37. Pae WE, Miller CA, Matthews Y, Pierce WS. Ventricular assist devices for postcardiotomy cardiogenic shock. A combined registry experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(3): 541-52.
38. Goldberg RJ, Spencer FA, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. A 25-year perspective into the changing landscape of patients hospitalized with acute myocardial infarction (the Worcester Heart Attack Study). *Am J Cardiol* 2004; 1; 94(11): 1373-8.
39. Grinda JM, Chevalier P, D’Attellis N, Bricourt MO, Berrebi A, Guibourt P, Fabiani JN, Deloche A. Fulminant myocarditis in adults and children: bi-ventricular assist device for recovery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26(6): 1169-73.
40. Stevenson LW, Miller LW, Desvigne-Nickens P, Ascheim DD, Parides MK, Renlund DG. Left ventricular assist device as destination for patients undergoing intravenous inotropic therapy: a subset analysis from REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in Treatment of Chronic Heart Failure). *Circulation*. 2004; 110(8): 975-81. Epub 2004 Aug 16.
41. Wohlschlaeger J, Kawaguchi N, Levkau B, Schmid C, Scheld HH, Baba HA. Left ventricular assist devices (LVAD): optional treatment alternative to cardiac transplantation? *Verh Dtsch Ges Pathol* 2004; 88: 113-21.

42. Mandeep 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: 1024–42.
43. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424–33.
44. Felker GM, Leimberger JD, Califf RM, Cuffe MS, Massie BM, Adams KF Jr, Gheorghiade M, O'Connor CM. Risk stratification after hospitalization for decompensated heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 460-6.
45. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for inhospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293: 572–80.
46. Mandeep 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: 1024–42.
47. 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: 497–505.
48. Rao V, Oz MC, Flannery MA, Catanese KA, Argenziano M, Naka Y. Revised screening scale to predict survival after insertion of a left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 855–62.
49. Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, Weinberg AD, Thompson SM, Catanese KA, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation* 1995; 92(suppl 1): II-169, –II-173.
50. Deng MC, LM, El-Banayosy A, Gronda E, Jansen PG, Vigano M, Wieselthaler GM, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation* 2001; 103: 231–7.
51. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, Oz MC, Naka Y. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 1-6.
52. Morgan J, John R, Lee B, Oz M, Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 859–63.
53. Ochiai Y, McCarthy P, Smedira N, Banbury M, Navia J, Feng J, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106(suppl 1): 198–202.
54. Salzberg SP, Lachat ML, von Harbou K, Zund G, Turina MI. Normalization of high pulmonary vascular resistance with LVAD support in heart transplantation candidates. *Eur J*

- Cardiothorac Surg 2005; 27: 222–5.
55. 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: 689–95.
 56. Torre-Amione G, Southard RE, Loebe MM, Youker KA, Bruckner B, Estep JD, Tierney M, Noon GP. Reversal of secondary pulmonary hypertension by axial and pulsatile mechanical circulatory support. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 195–200.
 57. Gregoric ID, Jacob LP, La Francesca S. The Tandem Heart as a bridge to a long-term axial-flow left ventricular assist device (bridge to bridge). *Tex Heart Inst J* 2008; 35: 125–9.
 58. Farrar DJ. The Thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 243–50.
 59. Fitzpatrick JR, Frederick JR, Hiesinger W. 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: 971–7.
 60. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 1–10.
 61. Sandner SE, Zimpfer D, Zrunek P, Rajek A, Schima H, Dunkler D, Grimm M, Wolner E, Wieselthaler GM. Renal function and outcome after continuous flow left ventricular assist device implantation. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1072–8.
 62. Topkara VK, Dang NC, Barili F, Cheema FH, Martens TP, George I, et al. Predictors and outcomes of continuous veno-venous hemodialysis use after implantation of a left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 404–8.
 63. Boyle AJ, John R, Chen L, Massey HT, Farrar DJ, Conte JV; HeartMate II Clinical Investigators. Renal and hepatic function improve in advanced heart failure patients during continuous-flow support with the HeartMate II left ventricular assist device. *Circulation* 2009; 120: 2352–7.
 64. 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: 352–9.
 65. Dalrymple LS, Johansen KL, Chertow GM, Cheng SC, Grimes B, Gold EB, Kaysen GA. Infection-related hospitalizations in older patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 522–30.
 66. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 947–67, viii–ix.
 67. Gelow JM, Desai AS, Hochberg CP, Glickman JN, Givertz MM, Fang JC. Clinical predictors of hepatic fibrosis in chronic advanced heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 59–64.
 68. Krishan K, Pinney S, Anyanwu AC. Successful use of continuous flow ventricular assist device in a patient with mechanical mitral and aortic valve prosthesis without replacement or

- exclusion of valves. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10: 325–7.
69. Rao V, Slater JP, Edwards NM, Naka Y, Oz MC. Surgical management of valvular disease in patients requiring left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1448–53.
 70. Slaughter MS, Pagani FD, Rogers JG, Miller LW, Sun B, Russell SD, et al; HeartMate II Clinical Investigators. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(suppl): S1–S39.
 71. 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: 497–505.
 72. Musci M, Loforte A, Potapov E, Krabatsch T, Weng Y, Pasic M, Hetzer R. Body mass index and outcome after ventricular assist device placement. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1236–42.
 73. Mano A, Fujita K, Uenomachi K. Body mass index is a useful predictor of prognosis after left ventricular assist system implantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 428–33.
 74. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A. Heparin-induced thrombocytopenia in patients with ventricular assist devices: are new prevention strategies required? *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1633–40.
 75. Tylus-Earl N, Chillcott S. Mental health and medical challenges. Management of a depressed patient with a left ventricular assist system in an inpatient psychiatric setting. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2009; 47: 43–9; quiz 51.
 76. 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: 497–505.
 77. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 312–21.
 78. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, Stevenson LW, Pagani FD, Miller MA, et al. Second INTERMACS annual report: more than 1,000 primary left ventricular assist device implants. *Heart Lung Transplant* 2010; 29(1): 1–10.
 79. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435.
 80. Chinn R, Dembitsky W, Eaton L, Chillcott S, Stahovich M, Rasmusson B, et al. Multicenter experience: prevention and management of left ventricular assist device infections. *ASAIO J* 2005; 51: 461.
 81. Sinha P, Chen JM, Flannery M, Scully BE, Oz MC, Edwards NM. Infections during left ventricular assist device support do not affect post-transplant outcomes. *Circulation* 2000; 102(Suppl 3): III194.
 82. Dang NC, Topkara VK, Mercado M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure.

- J Heart Lung Transplant 2006; 25: 1.
83. Santamore WP, Gray LA Jr. Left ventricular contributions to right ventricular systolic function during LVAD support. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 350.
 84. Ochiai Y, McCarthy PM, Smedira NG, Banbury MK, Navia JL, Feng J, et al. Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients. *Circulation* 2002; 106(Suppl I): I198.
 85. Goldstein DJ, Seldomridge JA, Chen JM, Catanese KA, DeRosa CM, Weinberg AD, et al. Use of aprotinin in LVAD recipients reduces blood loss, blood use, and perioperative mortality. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1063.
 86. Morgan JA, John R, Lee BJ, Oz MC, Naka Y. Is severe right ventricular failure in left ventricular assist device recipients a risk factor for unsuccessful bridging to transplant and post-transplant mortality? *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 859.
 87. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J. Thorac. Cardiovasc Surg* 2009; 137: 208–15.
 88. Fukamachi K., McCarthy PM, Smedira NG. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999; 68, 2181–4.
 89. Fitzpatrick JR, Frederick JR, Hsu VM. A risk score derived from preoperative data analysis predicts the need for biventricular mechanical circulatory support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2008; 27: 1286–92.
 90. Lalonde SD, Alba AC, Rigobon A, Ross H, Delgado DH, Bilia F, McDonald DM, et al. Clinical Differences Between Continuous Flow Ventricular Assist Devices: A Comparison Between HeartMate II and HeartWare HVAD, *J Card Surg* 2013; 28: 604-10.
 91. Topkara VK, O'Neill J, Carlisle A, Novak E, Silvestry SC, Ewald GA, HeartWare and Heartmate II Left Ventricular Assist Devices as Bridge to Transplantation: A Comparative Analysis, *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 506-13.
 92. Sabashnikov A, Mohite PN, Zyhc B, Popov AF, Fatullayev J, Zeriouh M, Hards R, et al, Outcomes in Patients Receiving HeartMate II Versus HVAD Left Ventricular Assist Device as a Bridge to Transplantation, *Transplantation Proceedings* 2014; 46: 1469-75.
 93. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al, Sixth INTERMACS annual report: A 10,000-patient database, *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2014; 4: 555-64.
 94. Haglund NA, Davis ME, Tricarico NM, Ahmad RM, DiSalvo TG, Keebler ME, et al. Perioperative Blood Product Use: A comparison Between HeartWare and HeartMate II Devices. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 842-9.
 95. Schaffer JM, Arnaoutakis GJ, Allen JG, Bleeding Complications and Blood Product use with Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg* 2011; 91: 740-7.

96. Bunte MC, Blackstone EH, Thuita L. Major Bleeding During Heartmate II Support. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2188-96.
97. Eckmann PM, John R. Bleeding and Thrombosis in Patients with Continuous-flow Ventricular Assist Devices. *Circulation* 2012; 125: 3038-3047
98. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, Use of a Continuous-Flow Device in Patients Awaiting Heart Transplantation. *N Eng J Med* 2007; 357: 885-96.
99. Sabashnikov A, Mohite PN, Simon AR, Popov AF. HeartWare miniaturized intrapericardial ventricular assist device: advantages and adverse events in comparison to contemporary devices. *Expert Rev Med Devices* 2013; 10(4): 441-452.
100. Sheikh FH, Russell SD, HeartMate II continuous-flow left ventricular assist system. *Expert Rev Med Devices* 2011; 8: 11-21.
101. HeartWare. HeartWare Ventricular Assist System. Instructions for use, 2012.
102. Popov AF, Hosseini MT, Zych B, Simon AR, Bahrami T, HeratWare left ventricular assist device implantation through bilateral anterior thoracotomy, *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 674-676
103. Najjar SS, Slaughter MS, Pagani FD, Starting RC, McGee EC, Eckman P, et al, An analysis of pump thrombus events in patients in the HeartWare advance bridge to transplant and continued Access protocol trial, *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2014; 1: 22-34.
104. Suarez C, Patel CB, Felker GM, Becker R, Hernandez AF, Rogers JG. Mechanism of Bleeding and Approach to patients With Axial Flow Left Ventricular Assist Devices, *Circ Heart Fail* 2011; 4: 779-84.
105. Greenstein RJ, McElhinney EJ, Reuben D, Greenstein AJ. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: coincidence and casual relationship. *Am J Surg* 1986; 151: 347-51.
106. Crow S, Chen D, Milano C, Thomas JW, Joyce L, Piacentini W III, Sharma R, Wu J et al. Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1263-9.
107. John R, Kramdar F, Liao K, Colvin-Adams M, Miller R, Joyce L, Boyle A. Low thromboembolic risk for patients with the HeartMate II left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1318-23.
108. Crow S, John R, Boyle A, Shumway S, Liao K, Colvin-Adams M, Toninato C, Missov E, et al. Gastrointestinal bleeding rates in recipients of non-pulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 208-15.
109. Zhou Z, Nguyen TC, Guchait P, Dong JF, von willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Thromb. Hemost* 2010; 36: 71-81.
110. John R, Boyle A, Pagnani F, Miller L. Physiologic and pathologic changes in patients with continuous-flow ventricular assist devices. *J Cardiovasc Transl Res* 2009; 2: 154-8.
111. Geisen U, Heilmann C, Beyersdorf F, Benk C, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Budde U, Zieger B. Nonsurgical bleeding in patients with Ventricular Assist Devices could be explained by acquired von Willebrand disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 679-84.
112. Uriel N, Pak SW, Jorde UP, Susen S, Vincentelli A, Ennezat PV, et al, Acquired von Willebrand Syndrome after continuous-flow mechanical device support contributes to a high prevalence of bleeding during long term support and at the time of transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1207-13.

113. Letsou GV, Shah N, Gregoric ID, Myers TJ, Delgado R, Frazier OH. Gastrointestinal bleeding from arteriovenous malformations in patients supported by Jarvik 200 axial-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 105-9.
114. Klovaite J, Gustafsson F, Mortensen SA, Sander K, Nielsen LB. Severely impaired von Willebrand factor –dependent platelet aggregation in patients with a continuous-flow left ventricular assist device (HeartMate II) *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2162-7.
115. Demiröz ZT, Radovancevic R, Hochman LF, Gregoric ID, Letsou GV, Bogaev RC, Kar B, Frazier OH. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the Heartmate II left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30: 849-53.
116. Backes D, Berg WM, Dujin AL, Lahpor JR, Dijk D, Slooter AJC. Cerebrovascular complications of left ventricular assist devices, *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012; 0: 1-9.
117. Menon AK, Götzenich A, Sassmannshausen H, Haushofer M, AustbachrmbSpillner JW, Low Stroke rate and few thrombo-embolic events after HeartMate II implantation under mild anticoagulation, *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012; 42: 319-23.
118. Bashir J, Legare JF, Freed DH, Cheung A, Rao V, Toma M, Multicenter Canadian Experience with the HeartWare Ventricular Assist Device: Concerns about Adverse neurological outcomes, *Canadian Journal of Cardiology* 2014; 1-25.
119. Singh A, Russo MJ, Valeroso TB, Anderson AS, Rich J, Jeevanandam V, Akhter SA, codified HeartMate II Driveline Externalization Technique Significantly Decreases Incidence of Infection and Improves Long Term Survival, *ASAIO Journal* 2014.
120. Gordon RJ, Weinberg AD, Pagani FD, Slaughter MS, Pappas PS, Naka Y, et al. Prospective, Multicenter Study of Ventricular Assist Device Infections.
121. Neragi Miandoab S, Goldstein D, Bello R, Michler R, D'Alessandro D, Right ventricular dysfunction following continuous flow left ventricular assist device placement in 51 patients: predictors and outcomes. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2012; 7: 60.
122. Argiriou M, Kolokotron SM, Sakellaridis T, Argiriou O, Charitos C, Zarogoulidis P, et al, Right heart failure post left ventricular assist device implantation. *J Thorac Dis* 2014; 6: 52-9.
123. Hasin T, Topilsky Y, Schirger JA, Li Z, Zhao Y, Boilson BA, Clawell AL, Rodeheffer RJ. Changes in Renal Function after Implantation of Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices, *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59: 26-36.
124. Borgi J, Tsiouris A, Hodari A, Cogan JM, Paone G, Morgan JA. Significance of Postoperative Acute Renal Failure after Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 163-9.