

## Klinik Çalışma

# Mekanik Destek Cihazı Olan ve Olmayan Olgularda Kalp Transplantasyonu Sonuçlarımız

Gökçe SELÇUK SERT\*, Ashhan AYKUT\*, Eda BALCI\*, Perihan KEMERCİ\*, Rabia KOÇULU\*, Ash DEMİR\*, Ayşegül ÖZGÖK\*, Ertekin Utku ÜNAL\*\*, Doğan SERT\*\*, Sabit KOCABEYOĞLU\*\*, Ümit KERVAN\*\*, Mustafa PAÇ\*\*

### ÖZ

**Amaç:** Sol ventrikül mekanik destek cihazı (LVAD) yerleştirilmesi kalp nakli için uygun donör bulunana kadar hastalara bekleme şansı verir. Ancak LVAD'li hastalara yapılan transplantasyon prosedürünün bir takım zorlayıcı koşulları vardır. Bu sunumda doğrudan trasplantasyon ve LVAD sonrası transplantasyon yapılan olgularımızı değerlendirdik.

**Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz transplantasyon ekibince son 1,5 yıl içinde yapılan doğrudan transplantasyon uygulanan ve LVAD sonrası transplantasyon yapılan olgular geriye dönük incelendi. Kullanılan LVAD tipi, LVAD takıldıktan sonra transplantasyona kadar geçen süre, morbidite, mortalite ve taburculuk bilgileri edinildi.

**Bulgular:** Doğrudan transplantasyon yapılan 10 hasta, LVAD sonrası transplantasyon yapılan 12 hasta değerlendirildi. LVAD süreleri 1 gün ila 1 yıl arasında değişmekteydi. LVAD sonrası transplantasyon yapılan 12 hastanın 5'inde mortalite ve 1'inde morbidite ile taburculuk saptandı. Bu grupta 7 hasta, doğrudan transplantasyon yapılan grupta ise 10 hasta sorunsuz taburcu oldu.

**Tartışma ve Sonuç:** LVAD sonrası transplantasyon yapılan hasta grubunda doğrudan transplantasyon yapılanlara göre mortalite daha yüksek görüldü. LVAD hastalarında reoperasyon ve hemoliz nedeniyle kanama olasılığı artar. Hastanede yatış, açık kalp ameliyatı geçirmiş olma ve vücudun dışına uzanan güç kablo su mevcudiyeti nedenleriyle enfeksiyon olasılıkları yüksektir. Enfeksiyon ve kanamadan dolayı artan komplikasyonlar mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** ventrikül destek cihazları, kalp transplantasyonu, kalp yetmezliği, kardiyak anestezi, transplantasyon anestezi

**Alındığı tarih:** 30.03.2016

**Kabul tarihi:** 09.05.2016

\*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi - Anestezi Kliniği

\*\*Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi-Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği

**Yazışma adresi:** Ass. Rabia Koçulu, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi Kliniği, Kızılay Sok. Sıhhiye 06100 Ankara

**e-mail:** kurabia@gmail.com

### ABSTRACT

**Our Heart Transplantation Results in Cases with and Without Mechanical Assist Device**

**Objective:** Left ventricular assist devices (LVAD) give a chance to patients with end stage heart failure to wait until a suitable heart is found for cardiac transplantation. However, transplantation procedure have some compelling conditions in patients with LVAD. In this study, we evaluated our cardiac transplantation patients with and without LVAD.

**Material and Methods:** The medical records of the patients who had undergone transplantation without the aid of LVAD or after application of LVAD within the last 1.5 years by our hospital transplantation team were retrospectively reviewed. Data concerning type of LVAD used, time interval between implantation of LVAD and transplantation, morbidity, mortality and discharge data were obtained.

**Results:** Ten patients who had undergone transplantation as a primary surgery and 12 patients who had undergone transplantation after implantation of LVAD were evaluated. Duration on LVAD varied between one day and one year. Five mortalities and one morbidity were detected in LVAD bridged group. All patients with primary transplantation and 7 patients with transplantation after LVAD were discharged without any complications.

**Discussion and Conclusion:** There was a significantly higher mortality in LVAD bridged patients compare with primary transplantation group. Because of reoperation and hemolysis bleeding episodes are more frequently seen in LVAD patients. Infection rate is higher in the bridged patients due to the longer hospital stay, presence of driveline and prior cardiac surgery. Thus, increasing rates of complications because of infection and bleeding also increase rates of morbidity and mortality.

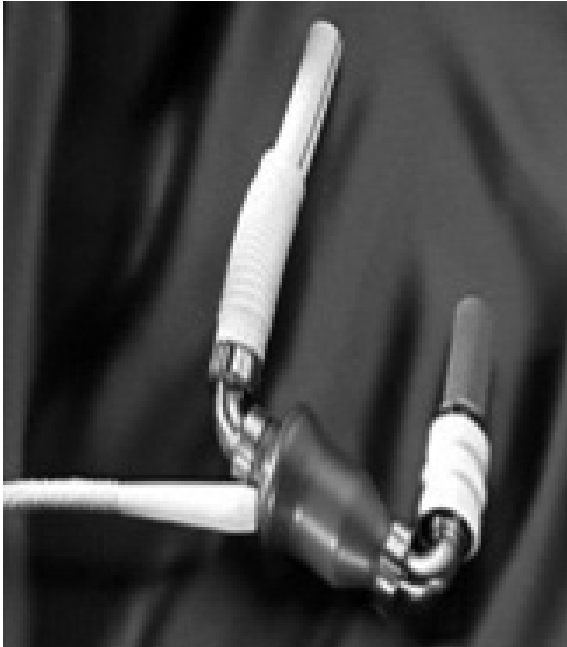
**Keywords:** ventricular assist device, heart transplantation, cardiac failure, cardiac anesthesia, transplantation anesthesia

## GİRİŞ

Son dönem kalp yetersizliği tedavisinde en etkili tedavi şekli kalp transplantasyonudur <sup>[1]</sup>. Gelişen cerrahi tekniklerin yanında transplantasyonda esas atılım, immünsupresif ilaçların etkin kullanımı ile olmuştur. Operasyondan sonraki mortalitenin en önemli iki nedeni rejeksiyon ve enfeksiyondur. Bu komplikasyonların erken tanı ve tedavisi ile sağ kalım olumlu etkilenir.

Kalp yetmezliği tedavisinde uygun organ sağlanması sürecindeki olumsuzluklar ve gecikmeler nedeniyle sol ventriküle mekanik destek sağlayan cihazların (LVAD) kullanımı giderek önem kazanmaktadır (Şekil 1). Destek cihazları transplantasyona köprüleme veya iyileşme veya destinasyon tedavisi olarak yerleştirilir. LVAD, uygun organ bulunana kadar hastalara yaşamda kalma ve hatta yaşam kalitesini artırma şansı verir <sup>[2]</sup>.

LVAD sonrası yapılan transplantasyon prosedürünün bir takım zorlayıcı koşulları vardır. Bu sunumda doğrudan transplantasyon uygulanan ve LVAD sonrası transplantasyon yapılan olgularımızı bu koşulları irdeleyerek değerlendirdik.



Resim 1. Heart Mate II ve Heart Ware.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, hastane eğitim planlama ve Etik Kurul onamı alındıktan sonra kalp cerrahisi için referans merkez olan tersiyer kalp cerrahisi hastanemizde yapıldı. Bu retrospektif, gözlemsel araştırma için 2014-2015 dönemi boyunca hastanemizin transplantasyon ekibi tarafından yapılan nakil olguları değerlendirildi. Araştırmaya 18 yaş üstü, kalp nakli cerrahisi geçirmiş kadın ve erkek hastalar dâhil edildi Doğrudan transplantasyon uygulanan ve LVAD sonrası transplantasyon yapılan olgular geriye dönük incelendi. Hastaların demografik özellikleri, kullanılan LVAD cihazı tipi, LVAD takıldıktan sonra transplantasyona kadar geçen süre, gelişen komplikasyonlar, morbidite, mortalite ve taburculuk bilgileri edinildi.

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) versiyon paket programı kullanıldı. Gruplar arası farklar kategorik değişkenler için ki-kare testi, nonparametrik sayısal değişkenler için Mann Whitney testi ile analiz edildi. P değeri 0.05 değerinin altında anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Hastanemizde son 1,5 yılda kalp transplantasyonu



yapılan 22 olgu değerlendirildi. Doğrudan transplantasyon yapılan 10 hasta, LVAD sonrası transplantasyon yapılan 12 hasta mevcuttu. Doğrudan transplantasyon yapılan hastalara ait özellikler Tablo 1’de, LVAD sonrası nakil yapılan hastalara ait özellikler Tablo 2’de verildi. LVAD sonrası transplantasyon grubunda yaş ortalaması  $30.58 \pm 14.07$  yıl iken, doğrudan transplantasyon grubunda  $26.70 \pm 9.19$  yıl idi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. LVAD sonrası transplantasyon grubunda hastaların 9 (%75)’u erkek iken doğrudan transplantasyon grubunda 4 (%40)’ü erkekti ve her iki grup arasında istatistiksel

olarak anlamlılık saptanmadı ( $p=0.192$ ). LVAD süreleri 1 gün ila 1 yıl arasında değişmekteydi. LVAD sonrası transplantasyon yapılan 12 hastanın 5’inde mortalite ve 1’inde morbidite ile taburculuk saptandı. Mortalite görülen 5 hastanın 2’sinin geç postoperatif dönemde infeksiyon nedeni ile kaybedildiği gözlemlendi. Kaybedilen diğer hastaların 1’i intraoperatif vazopleji nedeniyle, 2’si de rejeksiyon nedenleriyle mortal seyretti. Bu grupta 7 (%58) hasta sorunsuz taburcu olurken doğrudan transplantasyon grubunda 10 (%100) hastanın problemsiz taburcu olduğu görüldü. Buna göre LVAD sonrası transplantasyon grubunda mortalite, doğrudan

**Tablo 1. Doğrudan transplantasyon yapılan hastalara ait özellikler.**

Hastalar	Yaş (Yıl)	Cins	Etiyoloji	İntermacs sınıflaması	Komplikasyon	Morbidite	Mortalite
1. Hasta	18	Kadın	RKMP*	4	Düşük kardiyak debi sendromu	-	-
2. Hasta	27	Erkek	Aritmojenik Sağ Ventrikül Hipoplazisi	6	-	-	-
3. Hasta	38	Kadın	DKMP**	7	Rejeksiyon	-	-
4. Hasta	45	Kadın	DKMP**	7	-	-	-
5. Hasta	27	Erkek	DKMP**	5	-	-	-
6. Hasta	18	Kadın	HKMP**	5	-	-	-
7. Hasta	30	Erkek	DKMP**	5	-	-	-
8. Hasta	18	Kadın	DKMP**	7	-	-	-
9. Hasta	27	Erkek	DKMP**	6	-	-	-
10. Hasta	19	Kadın	RKMP**	4	-	-	-

\* RKMP: Restriktif kardiyomiyopati, \*\* DKMP: Dilate kardiyomiyopati

**Tablo 2. LVAD# sonrası transplantasyon yapılan hastalara ait özellikler.**

Hastalar	Yaş (Yıl)	Cins	Etiyoloji	Cihaz tipi	İntermacs sınıflaması	LVAD-Tx arası süre	Preoperatif durum	Postoperatif komplikasyon	Morbidite	Mortalite
1.	18	Erkek	DKMP*	Levitronix	1	13 gün	Stabil	-	-	-
2.	22	Erkek	DKMP*	Heartware	3	5 gün	Stabil	-	-	-
3.	27	Erkek	DKMP*	Heartware	4	1 gün	Stabil	-	-	-
4.	44	Erkek	DKMP*	Heartware	3	19 gün	ECMO # LVAD # Trombüsü	Rejeksiyon	-	+
5.	18	Kadın	DKMP*	Berlin Heart excor	2	79 gün	Serebrovasküler olay	-	Afazi, parapleji	-
6.	49	Erkek	İKMP**	Heartware	3	43 gün	ECMO # LVAD # Trombüsü	Rejeksiyon	-	+
7.	54	Erkek	DKMP*	Heartware	4	1 gün	Stabil	Enfeksiyon Rejeksiyon	-	+
8.	20	Kadın	HKMP***	Heartware	2	10 gün	Stabil	-	-	-
9.	30	Erkek	DKMP*	Heartware	2	90 gün	Stabil	Sepsis	-	+
10.	19	Kadın	Miyokardit	Heartware	1	21 gün	Sağ Ventrikül Yetmezliği ECMO #	-	-	-
11.	48	Erkek	İKMP**	Heartware	4	180 gün	LVAD # Trombüsü	Vazopleji, Rejeksiyon	-	+
12.	18	Erkek	DKMP*	Heartware	1	2 gün	Sağ Ventrikül Yetmezliği ECMO #	Kanama nedenli revizyon	-	-

\*DKMP: Dilate kardiyomiyopati, \*\*İKMP: İskemik kardiyomiyopati, \*\*\*HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati

#LVAD: Sol ventrikül asist device, #ECMO: Ekstrakorperal membran oksijenatörü

**Tablo 3. Grupların yaş, cinsiyet, morbidite ve mortalite açısından dağılımı.**

	Doğrudan transplantasyon	LVAD sonrası transplantasyon	P* değeri
Yaş (ortalama±Standart sapma)	26.70±9.19	30.58±14.07	0.628
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	6 (%60)	3 (%25)	0.192
Erkek	4 (%40)	9 (%75)	
Morbidite (n,%)			
Var	2 (%20)	5 (%42)	0.530
Yok	8 (%80)	7 (%58)	
Mortalite (n,%)			
Var	0 (%0,0)	5 (%42)	0.039*
Yok	10 (%100)	7 (%58)	

\*p<0,05 anlamlı olarak kabul edildi

transplantasyon grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0.039). LVAD sonrası transplantasyon grubunda morbidite doğrudan transplantasyon grubuna göre daha fazla hastada olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.530) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Araştırmamızda LVAD sonrası transplantasyon yapılan hasta grubunda doğrudan transplantasyon yapılanlara göre morbidite ve mortalite daha yüksek görüldü. Bilindiği üzere LVAD yerleşimi ile hastaların dramatik olarak yaşam kalitesi artar<sup>[3]</sup>. Yapay pompa çalışmaya başladığı andan itibaren kalp yetmezliği semptomlarını hafifletmeye başlar. Dispne, yorgunluk, sıvı yüküne bağlı ödem ve efor kısıtlılığı efektif olarak iyileşir. Yoğun medikal tedaviye kıyasla sağ kalımı ve kaliteyi çok artırır. Donör kısıtlılığı nedeniyle uygun organ bulma sürecinde kaybedilen hastalar LVAD tedavisiyle organ bulunana kadar vakit kazanırlar. Üstelik nakil için uygun olmayan yüksek pulmoner basıncı olan hastalar da LVAD tedavisi ile akciğer fonksiyonlarını iyileştirerek transplant aday olabiliyorlar<sup>[4]</sup>.

Bütün bu olumlu ve umut verici özelliklerin yanında ventrikül destek cihazlarının olumsuz yanları da mevcuttur. Mekanik destek cihazlarının aslında doğal olmayan bir ürün olduğu düşünülürse bu risk kaçınılmazdır. Sonuçlarımızda 3 hastada LVAD trombozu sonrası transplantasyon yapıldığı ve bu hastalarda rejeksiyonla hastaların kaybedildiği gözlemlendi. İki hastada ise infeksiyon nedeniyle mortalite oluştu. Kanama nedeniyle postoperatif dönemde komplikasyonlar ge-

liştiği ve serebrovasküler kanamaya bağlı morbidite ile taburculuğun olduğu gözlemlenmiştir.

Bütün LVAD cihazları vücudun dışına uzanan bir güç kablosu içerir. Bu kablo infeksiyonların vücut içine girmeleri için bir yol oluşturur<sup>[5]</sup>. Ayrıca ileri dönem kalp yetmezlikli hastalar uzun dönem hastanede yatmak durumunda kalırlar ve medikal destek tedavisi almak için uzun süreli kateter varlığı gerektirirler. Hastane infeksiyonları açısından risk oluşturan bu durumlar LVAD yerleşimi nedeniyle açık kalp cerrahisi geçirme ile doruğa ulaşır. Anestezi ilaçları ve yetmezlik dönemine bağlı organ fonksiyon bozuklukları immün sistemi deprese eder ve infeksiyon gelişimine zemin hazırlar<sup>[6]</sup>.

LVAD yerleşimi sonrasında warfarin ile tedavi gereklidir. Mekanik cihaz içinde pıhtı formasyonu oluşabilir. Bu hem tromboembolik komplikasyonlara hem de cihazın fonksiyon görmemesine yol açabilir. Bu amaçla INR(international normalized ratio) 2-2,5 civarında tutulmaya çalışılır. Ayrıca cihazın işlev görmesi sırasında eritrosit ve trombositlerde hasarlanma meydana gelir. Bu durum hemoliz ve trombositopeniye yol açar. Sayılan bu iatrojenik ve patolojik durumlar kanamaya meyilli artırır. Hem primer hemostaz hem de sekonder hemostaz bozulur. Bunların yanı sıra, bu aşamalarda mecburen kan ürünü tedavisi yapılması kanama profilini olumsuz etkiler. Dengesi zor sağlanan bu süreçte kanama ve/veya tromboz ile ilgili komplikasyonlar görülebilir<sup>[7,8]</sup>.

Uygun donör bulunana kadar karşılaşılan komplikasyonlar etkin şekilde tedavi edilmeye çalışılır.

Donör bulunduğunda birçok hasta çeşitli enfeksiyon ve hemostaz sorunlarıyla süre giden bir mücadele verdiğiinden transplantasyon için ameliyata bu koşullar altında girer. Transplantasyon cerrahisi ile beraber hastaya immunsupresif tedavi yoğun şekilde verilmeğe başlanır. Vücutta LVAD nedeniyle enfeksiyonlara yatkınlık varlığında immunsupresif tedavi ile beraber bunun şiddetlenmesi kaçınılmazdır<sup>[9]</sup>. Öte yandan hemostaz bozukluğu transplantasyon cerrahisinin hem intraoperatif hem de postoperatif dönemini sıkıntılı hâle getirebilir. Bozulmuş trombosit fonksiyonları ve antikoagülan tedavi kanama riskini artırır. Kanama ve hemoliz ise transfüzyon ihtimalini artırır. Kan ve kan ürünü transfüzyon miktarının artışı ise beraberinde başka komplikasyonlara zemin hazırlar<sup>[10]</sup>. Ventriküler mekanik destek tedavisinin transplantasyondan önce uzun süre bulunmasının da postoperatif sağkalımı olumsuz etkilediği söylenmektedir<sup>[11]</sup>. Yine LVAD'li hastalarda ortaya çıkan alloimmunizasyon ile transplantasyon sonrası prognozun kötüleştiği de literatürde yer almaktadır<sup>[12]</sup>.

Sonuç olarak, bu geriye dönük gözlemsel çalışmada adı geçen komplikasyonlar nedeniyle LVAD yerleşimi yapılmış hastalarda transplantasyon sonrası sonuçların daha yüksek morbidite ve mortalite ile beraber olduğunu saptadık. Bu durumu iyileştirmek için seçilmiş hastalarda LVAD desteğinin organ fonksiyonları iyice bozulmadan düşünülmesi, sterilite koşullarına azami dikkat edilmesi, enfeksiyonlarla aktif mücadele gerekmektedir. İlerleyen dönemlerde cihaz çalışmaya prensiplerinin değişmesi ve cihaz kalitesinin iyileştirilmesi ile tromboembolik komplikasyonların da azalacağını ümit etmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. **Awad M, Czer LS, De Robertis MA, Mirocha J, Ruzza A, Rafiei M, et al.** Adult heart transplantation following ventricular assist device implantation: early and late outcomes. *Transplant Proc* 2016;48:158-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.007>
2. **Patel S, Nicholson L, Cassidy CJ, Wong KY.** Left ventricular assist device: a bridge to transplant or destination therapy? *Postgrad Med J* 2016 Mar 11. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133718>
3. **Lawlor BT, Ryan JW, Soucier RJ, Gluck JA.** A survey of knowledge and perspectives of ventricular assist device therapy: evaluating the timing of advanced heart failure referral. *Conn Med* 2015;79:5-11.
4. **Andrea G, Giuseppe B, Tiziano C, Maria F, Ettore V.** Is fixed severe pulmonary hypertension still a contraindication to heart transplant in the modern era of mechanical circulatory support? A review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:1059-62. <http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0b013e3282f64249>
5. **Bhatia N, Voelkel AJ, Hussain Z, Sharma UC, Slaughter MS, Birks EJ, et al.** Safety and feasibility of induction immunosuppression when driveline infection is an indication for cardiac transplantation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2015;63:675-83. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1564449>
6. **Tong MZ, Smedira NG, Soltesz EG, Starling RC, Koval CE, Porepa L, et al.** Outcomes of heart transplant after left ventricular assist device specific and related infection. *Ann Thorac Surg* 2015;100:1292-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2015.04.047>
7. **Susen S, Rauch A, Van Belle E, Vincetelli A, Lenting PJ.** Circulatory support devices: fundamental aspects and clinical management of bleeding and thrombosis. *J Thromb Haemost* 2015;13:1757-67. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13120>
8. **Mohite PN, Maunz O, Simon AR.** Pearls and pitfalls in short-term mechanical circulatory assist: how to avoid and manage complications. *Artif Organs* 2014;38:829-37. <http://dx.doi.org/10.1111/aor.12267>
9. **Gaffey AC, Doll SL, Thomasson AM, Venkataraman C, Chen CW, Goldberg LR et al.** Transplantation of "high-risk" donor hearts: Implications for infection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016 Jan 22. pii: S0022-5223(16)00172-0. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.12.062>
10. **Stone ML, LaPar DJ, Benrashed E, Scalzo DC, Ailawadi G, Kron I, et al.** Ventricular assist devices and increased blood product utilization for cardiac transplantation. *J Card Surg* 2015;30:194-200. <http://dx.doi.org/10.1111/jocs.12474>
11. **Fukuhara S, Takeda K, Polanco AR, Takayama H, Naka Y.** Prolonged continuous-flow left ventricular assist device support and posttransplantation outcomes: A new challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;151:872-80.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2015.10.024>
12. **Chiu P, Schaffer JM, Oyer PE1, Pham M, Banerjee D, Joseph Woo Y et al.** Influence of durable mechanical circulatory support and allosensitization on mortality after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2016 Jan 7. pii: S1053-2498(16)00018-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2015.12.023>