



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LVAD İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA COVID-19 PREVALANSI,
SEYRİ VE MORTALİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma DENİZ

Antalya, 2023



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**LVAD İLE TAKİP EDİLEN
HASTALARDA COVID-19 PREVALANSI,
SEYRİ VE MORTALİTESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma DENİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÖMER ÖZBUDAK

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetmezliği	3
2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı	3
2.1.2. Kalp Yetmezliği Sınıflaması	3
2.1.3. Kalp Yetersizliğinin Prevalansı ve İnsidansı	5
2.1.4. Kalp Yetersizliğinin Mekanik Destek Tedavisi	6
2.1.4.1. Giriş ve kısa tarihçe	8
2.1.4.2. Cihaz ve özellikleri	11
2.1.4.3. Kronik kalp yetersizliğinde kullanılan uzun dönem ventriküler destek sistemleri	13
2.1.4.4. Endikasyonları	17
2.1.4.5. Kontraendikasyonlar	17
2.1.4.6. Hasta seçimi ve risk faktörleri	18
2.1.4.7. İmplantasyon	19
2.1.4.8. Eksplantasyon	21
2.1.4.9. LVAD Fizyolojisi	22
2.1.4.10. LVAD immünolojisi	23

2.1.4.11. Komplikasyonlar, tanı ve sağaltımları	27
2.1.4.12. Rehabilitasyon ve fizik tedavi	30
2.1.4.13. Uzun dönem sonuçlar, yaşam kalitesi	31
2.1.4.14 Yaşam beklentisi	31
2.1.4.15 Fonksiyonel kapasite düzenlenmesi	32
2.2. COVID-19	32
2.2.1. COVID-19 Tanımı	32
2.2.2. Koronavirüslerin Yapısı	34
2.2.3. SARS-CoV-2 Pnömonisi	36
2.2.3.1. Patogenez	36
2.2.3.2. Patoloji	38
2.2.3.3. Patofizyoloji	39
2.2.4. COVID-19 Klinik Özellikleri	40
2.2.4.1 İnkübasyon süresi	40
2.2.4.2. Başlangıç klinik özellikleri	40
2.2.5. Laboratuvar Bulguları	41
2.2.6. Radyoloji	43
2.2.6.1. Akciğer Grafisi	43
2.2.6.2. Toraks Tomografisi/Yüksek çözünürlüklü akciğer Tomografisi	43
2.2.6.3. Akciğer Ultrasonu	45
2.2.7. Tanı	45
2.2.7.1. PCR testi	45

2.2.7.2. Antikor testlerinin kullanımı	46
2.2.7.3. COVID-19 antijen testlerinin kullanımı	46
2.2.8. Tedavi	47
2.2.8.1. Remdesivir	47
2.2.8.2. Favipiravir	48
2.2.8.3. Hidroksiklorokin	48
2.2.8.4. Lopinavir/ ritonavir	48
2.2.8.5 Konvalesan plazma	49
2.2.8.6. Kortikosteroidler	49
2.2.8.9. Tocilizumab	50
2.2.8.10. Anakinra	51
2.2.8.11. Baricitinib	51
2.2.8.12. Antibiyotikler	52
2.2.9. Prognoz ve Mortalite	52
2.2.10. Post COVID-19 Pulmoner Sekeller	53
2.2.11. Reenfeksiyon	55
2.2.12. COVID-19 ve Pulmoner Tromboemboli	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	58
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Veri Toplama	58
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kuralları	59
3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kuralları	59
3.4. Etik Kurul Onayı	59
3.5. İstatistiksel Analiz	70
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	69

6. SONUÇLAR	77
7. ÖZET	79
8. ABSTRACT	81
9. KAYNAKLAR	83



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrad Derece
2019-nCoV	2019 Noel Koronavirüs
a-PTT	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
ABD	Amerika Birleşik Devleti
ACC	Amerikan Kardiyoloji Birliği
ACE-2	Anjiyotesnin Dönüştürücü Enzim Reseptörü-2
ADH	Anti Diüretik Hormon
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsu
Anti-HLA	Anti Human Leukocyte Antigens (İnsan Lökosit Antijen)
ARDS	Akut Respiratuar Distres Sendromu
ASA	Asetil Salisilik Asit
ASY	Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu
BMI	Body Mass Index
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAHF	Devamlı Arteriyovenöz Hemofiltrasyon
CVVHF	Devamlı Venovenöz Hemodiafiltrasyon
COVID-19	2019 Coronavirüs Hastalığı
DIC	Dissemine İntravasküler Koagülasyon
DM	Diyabetes Mellitus
DMAH	Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin
ECMO	Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
FDA	Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi
G-CSF	Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GIS	Gastrointestinal Sistem
HAPPY	Heart fAilure Prevelance and Predictors in TurkeY
HIV-1	Human İmmunodeficiency Virus-1
HT	Hipertansiyon
IL-2, 6, 7 ,10	İnterlökin 2, 6, 7, 10
IABP	İntraaortik Balon Pompası
ICAM	İntrasellüler Adezyon Molekülü
IgG	İmmunglobulin G
IgM	İmmunglobulin M
INF- γ	İnterferon Gama
IP-10	İnterferon Uyarıcı Protein 10
ISHLT	Uluslararası Kalp ve Akciğer Tranplantasyon Derneği
JAK 1-2	Janus Kinaz 1-2
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPB	Kardiyopulmoner Bypass
KY	Kalp Yetmezliği
KYdEF	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KYodEF	Orta Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KYkEF	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LVAD	Left Ventriküler Asist Device
LV	Sol ventrikül
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
MCS	Mekanik Dolaşım Destek Cihazı
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome- Coronavirus

MI	Myokard İnfarktüsü
MIP-1 α	Makrofaj İnflamatuar Protein 1 alfa
NAAT	Nükleer Asit Amplifikasyon Testleri
NF-KB	Nükleer Transkripsiyon Faktörü-KB
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PAAG	Posteroanterior Akciğer Grafisi
PT	Protrombin Zamanı
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PRA	Panel Reaktif Antikorlar
PTE	Pulmoner Tromboemboli
RCT	Randomize Kontrollü Çalışma
REMATCH	Randomized Evaluation of MEchanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
Rt-PCR	Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RVAD	Sağ Ventrikül Destek Cihazı
SIC	Sepsis İnduced Coagulopati
SpO2	Oksijen Saturasyonu
Th	T-helper
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü
TLR	Toll-like Reseptör
UFH	Unfraksiyone Heparin
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VDS	Ventriküler Destek Cihazı
VTE	Venöz Tromboemboli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil		Sayfa
1.	Left Ventricular Assist Device (LVAD) Yapısı	11
2.	Birinci nesil VDS-HeartMate XVE	14
3.	İkinci nesil VDS-HeartMate II	15
4.	Üçüncü nesil VDS-HeartWare	16
5.	Üçüncü nesil VDS-HeartMate III	16
6A	Median sternotomi ile işlemin yapılması	21
6B-C	İşlem sonrası görüntüleme	21
6D	LVAD işleminin majör komplikasyonu olan pompa trombozu	21
6E	Giriş yerinin enfeksiyonu	21
6F	LVAD enfeksiyonu için yapılan PET –CT görüntülemesi	21
7.	LVAD implante edilen anatomik lokalizasyon	23
8.	Koronavirüs Ailesi	35
9.	Koronavirüslerin yapısı	35
10.	SARS-CoV-2'nin hücre içine giriş ve çoğalma mekanizması	37

11.	COVID-19 Patofizyoloji	39
12.	PAAG normal (a), pnömoni (b), COVID-19 infiltrasyonu (c)	43
13.	COVID-19' a bağlı Toraks BT' de buzlu cam alanları	44



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. ACCF/AHA ve NYHA kalp yetmezliği sınıflandırmaları	4
2.2. Kalp yetersizliği tanımlaması	5
2.3. Mekanik destek sistemleri endikasyonları	8
4.1. Yıllara Göre Sol Ventrikül Destek Cihaz Operasyonu Sayıları	61
4.2. Sosyo-Demografik Özellikler	62
4.3. Hastaların Kullandığı İlaçlar	63
4.4. COVID-19 Testi Pozitif Olan Hastaların COVID-19 Süresince Semptom Özellikleri	64
4.5. COVID-19 PCR Pozitif Hastaların Hastanede Yatış ve Ayaktan Takip Durumu	65
4.6. COVID-19 PCR Pozitif ve Negatif Hastaların Yaş ve Ölçümlerinin Karşılaştırılması	66
4.7. COVID-19 PCR Pozitif ve Negatif Hastalara Ait Değişkenlerin Karşılaştırılması	66
4.8. Ex Olan ve Yaşayan Hastaların Yaş ve Ölçümlerinin Karşılaştırılması	67
4.9. Ex Olan ve Yaşayan Hastalara Ait Değişkenlerin Karşılaştırılması	68

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çin'in Hubei eyaleti, Vuhan şehrinde ilk kez 31 Aralık 2019' da etiyojisi bilinmeyen atipik pnömoni vakalarının bildirilmesinden çok kısa bir süre sonra tüm dünya küresel bir salgının etkisi altına girmiştir. Başlangıçta 2019-nCoV olarak ifade edilen bu hastalık daha sonra COVID-19 olarak adlandırılmıştır. COVID-19 pandemisi ile günlük yaşamımız etkilenmiş, birçok insan COVID-19 a bağlı viral enfeksiyon ile karşı karşıya kalmış ve buna bağlı olarak hastane yatışları, komplikasyonlar ve ölüm görülmüştür. COVID-19 a bağlı gelişen enfeksiyonun erkek cinsiyet, ileri yaş, ek komorbiditesi olan hasta gruplarında daha mortal seyrettiği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (1). İleri yaş (>65) ve erkek cinsiyete ek olarak Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA), Diyabetes Mellitus (DM), Hipertansiyon, Kardiyovasküler hastalıklar ve malignitesi olan hasta gruplarında COVID-19 enfeksiyonun daha mortal seyrettiği ve kötü prognozlu olduğu ortaya koyulmuştur (2). Bu hasta gruplarında kardiyovasküler hastalığı olanlarda kalp yetersizliği de COVID-19'dan etkilenme bakımından ayrıca incelenmiştir. Kalp yetersizliği (KY), kalbin dokulara ve organlara ihtiyaç duydukları kanı pompalayamaması sonucu meydana gelen klinik bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Nüfusun giderek yaşlanması sonucu dünya genelinde kalp yetersizliği artış göstermekte olup yakın zamanda ülkemizde yapılan HAPPY (Heart fAilure Prevalance and Predictors in TurkeY) çalışması verilerine göre ülkemizde 2 milyonun üzerinde kalp yetersizliği (KY) hastası bulunmaktadır (3). Gelişmiş ülkelerde erişkin nüfusta prevalansı %1-2 olmakla birlikte, 70 yaş üzerinde bu oran %10'u geçmektedir. Doğal seyrine bırakıldığında KY hastalarının yaşam beklentisi birçok kanserden daha düşüktür. Kalp yetersizliği hastalarında tedavi ve sağ kalımı arttırmaya yönelik müdahalelerdeki yeniliklere rağmen hastaların yaklaşık %20' sinde orta-ileri derecede şikayetler devam etmekte ve bu grup hastada yıllık ölüm oranı %50'ye kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubundaki hastaların tedavisinin bireyselleştirilmesi kritik öneme sahiptir. Klinik olarak kalp yetersizliği, hastalarda tipik belirtiler (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler venöz basınç, akciğerlerde krepitan raller ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) izlendiği, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan

kaynaklanan bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (4). Kalp yetmezliği artan yaş ortalaması ve obezite sorunu nedeniyle global bir sorun oluşturmaktadır. Medikal tedavilere rağmen semptomlarında gerileme görülmeyen ve son olarak kalp nakli için endikasyonu olan hastalarda nakil için donör bulununcaya kadar köprüleme amacıyla alternatif tedavi yöntemlerinden biri olan Left Ventriküler Asist Device (LVAD) isimli cihazlar kullanılmaktadır. Görüldüğü üzere oldukça fazla hastayı etkileyen kalp yetersizliği COVID-19 pandemisinden etkilenen riskli grupta yer almaktadır (5). Bu hasta grubunun prognozu en kötü olan ve kalp nakli gereken hasta grubu olan mekanik destek cihazı ile takipli hastaların da COVID-19 pandemisinin riskli grubunda olduğu görülmüştür (5). Bizim çalışmamızda da kalp yetmezliği ile takipli LVAD' lı hastalar incelenmiştir. Sol ventrikül destek cihazı (LVAD) desteğinde son dönem kalp yetmezliği olan hastalar, çoklu komorbiditeler, nispeten bağışıklığı baskılanmış bir durum ve yüksek inflamatuvar profiller nedeniyle COVID-19' dan kaynaklanan ciddi hastalığa ve komplikasyonlara karşı hassastır. LVAD' lı hastalarda kardiyovasküler fizyolojideki farklılıklar ve kanın yapay yüzeylere maruz kalması, onları kardiyak aritmiler ve inme ve pompa trombozu gibi tromboembolik olaylar açısından daha da yüksek bir risk altına sokabilir. LVAD desteği alan ve COVID-19 geliştiren hastalarda kullanılan klinik etkiler ve tedavi yöntemleri tam olarak açıklanmamıştır. Bizim çalışmamızda LVAD' lı hastalar da özel bir popülasyon olarak alınmıştır. Hastanemizde takipli tüm LVAD' lı hastalar çalışmaya dahil edilmiş, bu hasta grubunun pandemi süresince COVID-19' a yakalanma oranı, hasta grubunun cinsiyet, yaş, Body Mass Index (BMI), sigara içme durumu, ek komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar ve birçok parametre incelenmiş ve COVID-19' a enfeksiyonuna yakalanma ve hastalığın seyri, mortalitesi ile ilgili risk faktörleri ortaya koyulmaya çalışılmıştır. LVAD' lı hastaların yaşı, risk faktörleri, komorbid hastalıkları, verilen tedavinin etkinliği, hastanede yatış süreleri, erken ve geç dönem mortalite ve hastalık seyrine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.2 Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği, semptomatik sol ventrikül (LV) işlev bozukluğuna yol açan fonksiyonel veya yapısal bozukluklardan kaynaklanan karmaşık bir klinik sendromdur. Semptomlar, vücudun metabolik taleplerini karşılayamayan yetersiz bir kardiyak outputtan (debi) kaynaklanır. KY hastalarında nefes darlığı, ayak bileği ödemi, yorgunluk gibi belirtiler ve akciğerlerde raller, artmış juguler venöz basınç, kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi bulgular görülmektedir (6). Genelde öne çıkan neden sistolik/diyastolik ventriküler disfonksiyona yol açan miyokard hasarı olsa da diğer nedenler arasında; kapak, perikard, endokard ve iletim problemleri yer almaktadır(4, 6)

2.1.2. Kalp Yetersizliği Sınıflaması

Günümüzde kalp yetersizliği sınıflaması yapılırken sol ventrikülün sistolik fonksiyonu göstergelerinden biri olan ejeksiyon fraksiyonu (EF) baz alınmaktadır. Sol ventrikül EF' si %40'ın altında ise bu hastalara düşük EF' li kalp yetersizliği denilmekte; sol ventrikül EF' si %50 ve üzerinde olan hastalar için ise korunmuş EF' li (KEF-KY) kalp yetersizliği denmektedir. Ejeksiyon fraksiyonu değeri %40-49 arasında olan hastalar ise ara grup olarak ele alınmaktadır (7). Kalp yetersizliği hastalarını sınıflandırmak için en sık olarak New York Kalp Derneği (NYHA) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACC)-Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)' nin evreleme sistemleri kullanılmaktadır (Tablo.1). Sınıflama sistemi kalp yetersizliği semptomlarının ortaya çıkması için gereken efor derecesine göre hastaları dört fonksiyonel sınıfta inceler. ACC-AHA sınıflaması, hastalığın gelişimine ve ilerleyişine vurgu yaparken, NYHA sınıflaması ise egzersiz kapasitesini ve semptom durumunu ön plana çıkarır (6). Amerika Kardiyoloji Birliği ve Amerikan Kalp Cemiyeti'nin evreleme sistemi KY' nin progresyonunu göstermekle birlikte

her evre için uygun tedavi yaklaşımını da belirler. KY'nin varlığını ve şiddetini belirlemede hem ACCAHA' nın KY evreleri hem de NYHA fonksiyonel sınıflaması tamamlayıcı bir şekilde kullanılmaktadır.

Özetle, ACC-AHA evreleri hastalığın ortaya çıkışı ve ilerleyişini vurgularken; NYHA sınıflaması ise hastanın egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel durumuna odaklanmaktadır (8). Etiyolojik olarak önemli bir alt grubu oluşturan miyokard infarktüsü (MI) sonrası yoğun bakımda takip edilen kalp yetersizliği hastalarının yetersizlik derecesini tanımlamada Killip ve Forrester sınıflandırmaları kullanılmaktadır. Killip sınıflandırmasında akut miyokard infarktüsü (AMI) sonrasındaki klinik bulgulara göre, Forrester sınıflandırmasında ise klinik bulgularla birlikte hemodinamik özelliklere göre kategorize edilmektedir (9, 10)

ACCF/AHA Sınıflaması		NYHA Fonksiyonel Sınıflaması	
A	Yapısal kalp hastalığı veya kalp yetmezliğinin olmadığı fakat kalp yetmezliği için yüksek risk		
B	Yapısal kalp hastalığının olduğu fakat kalp yetmezliği bulgu ve semptomlarının olmaması	I	Fiziksel aktivitede kısıtlılığı olmaması. Günlük fiziksel aktivitede kalp yetmezliği semptomları yok.
C	Yapısal kalp hastalığıyla devam eden/önceden olan kalp yetmezliği semptomları	I	Fiziksel aktivitede kısıtlılığı olmaması. Günlük fiziksel aktivitede kalp yetmezliği semptomları yok.
		II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık. Dinlenme sırasında semptom yok fakat günlük aktivitelerde kalp yetmezliği semptomları
		III	Fiziksel aktivitede ciddi kısıtlılık. Dinlenme sırasında semptom yok fakat hafif fiziksel aktivitede bile semptomların olması
		IV	Dinlenme sırasında bile kalp yetmezliği semptomları
D	Özel girişimler gerektiren ciddi kalp yetmezliği	IV	Dinlenme sırasında bile kalp yetmezliği semptomları

Tablo 2.1. ACCF/AHA ve NYHA kalp yetmezliği sınıflandırmaları

KRİTERLER	KYdEF	KYodEF	KYkeF
1	Semptom± Bulgu ^a	Semptom± Bulgu ^a	Semptom± Bulgu ^a
2	LVEF <%40	LVEF %40-49	LVEF ≥%50
3	-	1. Artmış natriüretik peptit seviyesi ^b ; 2. Aşağıdakilerden en az biri: a. İlgili yapısal kalp hastalığı (LVH veya LAE) b. Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış natriüretik peptit seviyesi ^b ; 2. Aşağıdakilerden en az biri: a. İlgili yapısal kalp hastalığı (LVH veya LAE) b. Diyastolik disfonksiyon

Tablo 2.2. Kalp yetersizliği tanımlaması

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, LAE: Sol atrium genişlemesi

^a: Erken dönem kalp yetmezliğinde (özellikle KYkeF) ve diüretik tedavisi alan hastalarda bulgular görülmeyebilir

^b: BNP (Brain natriuretic peptide) >35 pg/ml ve/veya NT-proBNP (N-terminal pro-Brain natriuretic peptide) >125mg/ml.

2.1.3. Kalp Yetersizliğinin Prevalansı ve İnsidansı

Kalp yetersizliği; tüm dünyayı etkileyen, erişkinlerin en sık ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinden biri olan global bir sorun olmaya devam etmektedir. Modern tedaviler ve nüfusun yaşlanması sonucu prevalansı her geçen gün artmaktadır. Kalp yetersizliği önemli bir halk sağlığı sorunudur ve hastalar arasındaki en yaygın tanılardan biridir (11). Dünyada yaklaşık 38 milyon insan kalp yetersizliğinden etkilenmiş bulunmaktadır. Gelişmiş toplumlarda erişkinlerin yaklaşık %1-2'si kalp yetersizliği olarak takip edilmektedir. 70 yaş ve üzerindeki popülasyonda bu oran %10'lara kadar çıkabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5 milyondan fazla yetişkinde KY vardır ve her yıl bu hastalıktan

yarım milyondan fazlası ölmektedir. 2030'a kadar, ilave 3 milyon kişide KY gelişeceği tahmin edilmektedir, bu da 2010' a göre prevalansta %25 artış demektir (12).

KY tanısından sonra hayatta kalma süresi zaman içinde iyileşmiş olsa da, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 250.000 ila 500.000 hasta tıbbi tedaviye refrakter son dönem KY' den muzdariptir. Sadece ABD'de yıllık yaklaşık 1 milyon kişi hastaneye yatmakta ve ortalama 39.3 milyar dolar maliyete neden olmaktadır. Türkiye' de yapılmış olan HAPPY çalışması dünya verilerini destekler nitelikte olup, KY prevalansı 75 yaşın üstü erkeklerde %9.8, kadınlarda ise %10.9 olarak gözlenmiştir (3).

2.1.4. Kalp Yetersizliğin Mekanik Destek Tedavisi ve Kalp Nakli

Bu hastalar, tekrarlayan hastaneye yatışların, otomatik implante edilmiş kardiyak defibrilatörlerin implantasyonunun, sürekli inotropik desteğin, çoklu invaziv tanısal ve terapötik prosedürlerin yanı sıra cerrahi tedavilerin bir sonucu olarak önemli sağlık harcamalarından sorumludur. Bu hastalığın artan prevalansı ve müteakip maliyet yükü nedeniyle, tatmin edici sonuçların sağlanması için uygun hasta seçimi önemini sürdürmektedir (13). Kalp yetersizliği, genel olarak iki farklı nedenden (iskemik ve iskemik olmayan) kaynaklanmaktadır; iskemik kardiyomiyopati, koroner arter hastalığından kaynaklanırken, iskemik olmayan kardiyomiyopatiler ise viral, peripartum, ilaca bağlı veya ailesel kardiyomiyopati gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Kalp nakli, uygun hastalar için iyi bir sağkalım ve yaşam kalitesi sağlarken, donör organ eksikliği nedeniyle bu tedavi nadir uygulanabilmektedir. Akut kardiyojenik şokta olan hastalarda ekstrakorporeal sistemler tercih edilirken, medikal tedaviye dirençli kronik hastalarda implante edilen sol ventrikül destek cihazı (LVAD) tercih edilmektedir. LVAD' lar, son evre KY ' li hastaların yönetiminde giderek daha fazla kullanılmaktadır (14). Geçici Mekanik Dolaşım Destek Cihazı (MCS) cihazları olarak sunulan bu cihazlar, başlangıçta kardiyojenik şokta hastaları desteklemek için intraaortik balon pompaları ve ekstrakorporeal santrifüj pompalarla sınırlıydı. MCS cihazlarındaki

seçenekler, son birkaç dekadda parakorporeal veya pnömatik 39 olarak çalıştırılan cihazları ve daha yakın zamanda tamamen implante edilebilir sürekli akışlı LVAD' ları içerecek şekilde genişledi. MCS cihazları, kalbin sol ventrikülünü boşaltan ve kanı aorta ve dolayısıyla vücudun geri kalanına püskürten mekanik pompalardır. Tipik olarak, normal kalp debisini taklit ederek dolaşımda 3 ila 5 L / dak kan akışı sağlar. Geçici MCS' nin birincil hemodinamik hedefi yeterli organ perfüzyonu ve oksijen iletimi sağlamaktır. Geçici MCS cihazları, çeşitli klinik durumlarda iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopatili akut hastaları stabilize etmek için uygulanabilir. Çoğunlukla akut miyokard infarktüsünden kaynaklanan akut kardiyojenik şokta kullanılırlar, aynı zamanda revaskülarizasyon veya ablasyon gibi yüksek riskli müdahalelerde de kullanılırlar. Bu cihazların örnekleri arasında ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), intra-aortik balon pompası (IABP), Impella, CentriMag veya TandemHeart yer alır. Bu cihazlar kısa vadede hayat kurtarıcıdır. Başlangıçta hastalar bu cihazlarla mobilize edilemedikleri veya evlerine gönderilemedikleri için yoğun bakım ünitesinde kalırdı.

LVAD tedavisi ile ilişkili başlıca yan etkiler arasında gastrointestinal kanama, inme, enfeksiyon, sağ ventrikül yetersizliğı ve pompa trombozu bulunur. LVAD implantasyonundan sonra en sık görülen yan etki ise kanamadır.

Kalp nakli, ilerlemiş veya son dönem kalp yetersizliğı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir. Kontrollü alışmalar hiç yapılmamış olsa da, kardiyoloji camiasında, uygun seçim kriterlerinin uygulanması koşuluyla, kalp transplantasyonunun geleneksel tedaviye kıyasla sağ kalımı, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini ve işe dönüşü önemli ölçüde iyileştirdiğı konusunda fikir birliğı vardır (15). Kalp transplantasyonunun temel sınırlaması, ülkeden ülkeye büyük ölçüde değışebilen, sınırlı sayıda donör kalbidir. Kullanılabilirlik, yerel olarak uygulanan kalp nakli endikasyonlarını ve kontrendikasyonlarını etkileyebilir. 1967'deki ilk kalp nakli vakasından bu yana, nakil sonrası sağkalım, alıcı ve donör seçimindeki gelişmeler, immunosupresyon ve komplikasyonlarının yönetimi sayesinde artmıştır. Bu nedenle, kalp nakli artık refrakter kalp yetersizliğı için altın standart tedavi olarak kabul edilmektedir. En son Uluslararası Kalp ve Akciğer 40 Transplantasyonu Derneğı'nden (ISHLT) alınan veriler, 1 yıllık sağkalımın

yaklaşık %90 ve ortalama sağkalımın 12.2 yıl olduğunu göstermektedir (16). Transplantasyon sadece sağ kalımı iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini de iyileştirir. Kalp naklinden 1 ila 3 yıl sonra, normal aktivite gösterebilen hayatta kalanların sayısı %90'dır (16). Kalp transplantasyonundan sonraki ana zorluklar, immünosupresif tedavinin hem sınırlı etkinliği hem de komplikasyonlarının sonuçlarıdır (örn. enfeksiyonlar, antikor aracılı rejeksiyon, kardiyak allogreft vaskülopati, geç greft disfonksiyonu, malignite, renal disfonksiyon, hipertansiyon, diabetes mellitus) (16).

Karar vermeye köprüleme (BTD/BTB)	Kısa süreli ECMO (Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu) kullanımı Hemodinami ve son organ perfüzyonu düzelinceye kadar kardiyojenik şoktaki hasta Ardından uzun dönem LVAD veya kalp nakli değerlendirilebilir
Adaylığa köprüleme (BTC)	Uzun süreli VDS (genellikle LVAD) kullanımı Kalp nakli için uygun olmayan hastayı son organ fonksiyonlarında iyileşmeyi sağlamak ve nakil için uygun hale getirmek
Transplantasyona köprüleme (BTT)	Uzun süreli VDS kullanımı (LVAD veya BiVAD-BiVentriküler destek cihazı) Donör organ çıkıncaya kadar yüksek riskli hastayı hayatta tutmak için
İyileşmeye köprüleme (BTR)	Uzun süreli VDS kullanımı (LVAD) VDS'nin eksplantasyonu için uygun kardiyak fonksiyonları kazanıncaya kadar hastayı hayatta tutmak için
Destinasyon terapisi (DT)	Uzun süreli VDS kullanımı (LVAD) Transplantasyona uygun olmayan hasta veya uzun süre bekleme listesinde kalacak hasta için kalp transplantasyonuna alternatif olarak

Tablo 2.3. Mekanik destek sistemleri endikasyonları

2.4.1.1 Mekanik Dolaşım Destek Cihazı Giriş ve Kısa Tarihçe

Amerika Birleşik Devletleri'nde azami tıbbi tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği yılda yaklaşık 60.000-70.000 vakada görülmektedir (17). Halen yılda

20-25 bin civarında hastaya kalp transplantasyonu gerekirken ancak 2500' ine transplantasyon yapılabilmektedir (18). Bu tablo, alternatif tedavi metodlarına yönelme gereği yanında hastaların transplantasyon için sıra beklerken yaşatılabilmelerini gerektirmiştir. Günümüzde uzun süreli yatak istirahati tıbbi ve ekonomik yönlerden istenmeyen sonuçlar getirdiği için kronik kalp yetmezliğinin tedavisinde istenmemektedir (19). Uzun süreli dolaşım desteği sağlamaya yönelik sol ventrikül destek cihazları (LVAD), kalbin yükünü çok daha etkin bir biçimde üzerinden alarak hastayı yatağa bağlamaktan kurtarmakta, aktif bir yaşam imkanı verirken, kalbe uzun süreli yatak istirahatinin veremeyeceği önemli bir istirahat süreci sağlamaktadır. Ayrıca, hastalara bir transplantasyon olanağı sağlanıncaya kadar yaşamı sürdürmeyi ve kalp yetmezliğinin organlar ve sistemler üzerindeki bozucu etkilerini düzeltmeyi amaçlamaktadır. Alternatif olarak, bu cihazların kalıcı amaçlı implantasyonlarının uygunluğu araştırılmaktadır. 1985'de HeartMate (Thermo Cardiosystems, Inc, Woburn, MA) sol ventrikül assist cihazı, transplantasyona köprüleme (bridging) amaçlı kullanım için klinik araştırmalarda kullanılmak üzere Food and Drug Administration (FDA)' dan onay almıştır. Bu amaçla ilk kez kullanımı 1986'da gerçekleşmiştir. İlk başlarda takılan HeartMate' ler pnömatik bir güç kaynağı kullanan IP modelleriydi. Bunlarda cihaz bir hat ile hastanın yanı başında bulunan ve tekerlekli bir araba üzerinde taşınan bir pnömatik konsola bağlıydı ve hastanın mobilizasyonu ileri derecede kısıtlanmıştı. 1990 yılında kullanıma giren, elektrikle çalışan ve gücünü hastanın belinde taşıdığı küçük elektrik bataryalardan alan “vented electric” (VE) modeli ile bu anlamda önemli bir ilerleme sağlanmıştır. Baştan beri uzun süreli implantasyon için dizayn edilmiş olan bu cihazın, geçtiğimiz yıllarda, transplantasyona köprü olarak değil, kalıcı amaçlı kullanımının uygunluğunu araştırmak için bir çalışma başlatılmıştır (20).

Kalp yetmezliğinin mekanik bir cihazla desteklenmesi fikri 1800'lü yıllardan bu yana düşünülse de ancak 1950'lerden sonra gerçekleşebilmiştir. Ventriküler Destek Cihazları' rının (VDS) tarihi gelişimini üç döneme ayırabiliriz;

1. Dönem: Post-kardiyotomi sonrası şoka yönelik VDS'lerin gelişimi (1960-1980)
2. Dönem: Kalp nakline köprüleme amaçlı VDS'lerin gelişimi (1980-1990)

3. Dönem: Kalıcı, hayat boyu kullanım amaçlı VDS'lerin gelişimi (1990-günümüz)

VDS implantasyonu kronolojisinde önemli olaylar yer almaktadır (21) ;

1813: LeGallois ilk defa mekanik dolaşım desteği ile kalp atımının taklitedilebileceğini öne sürmüştür.

1953: J. Gibbon ilk kez başarıyla uyguladığı kardiyopulmoner baypas (KPB) sistemi bir yandan kardiyak patolojilerin düzeltilmesine bir yandan da ameliyatlardan sonra kardiyak fonksiyonların iyileşmesi için uzun süreli dolaşım desteği verilebilmesine imkan sağlamıştır.

1957: Stuckey ve arkadaşları miyokard enfarktüsü (MI) sonrası kardiyojenik şoka giren bir hastaya KPB desteği uygulamış ve şoktan kurtulan hasta yaşamıştır.

1962: Dennis ve arkadaşları sol kalp baypasını gerçekleştirdiler. Liotta ilk VDS prototipini yapmayı başarmıştır.

1966: M. DeBakey ve Liotta çift kapak replasmanı sonrası KPB'den ayrılamayan bir hastaya VDS implantasyonu yaptılar. 10 günlük destek sonrası kardiyak fonksiyonları düzelen hastadan cihazı çıkarabilmişlerdir. Bu sistem post-kardiyotomi sonrası kardiyojenik şokta dünyanın ilk başarılı sonucunu elde etmiştir.

1968: Kantrowitz intraaortik balon kontr pulsasyonunun (İABP) ilk başarılı klinik uygulamasını bildirmiştir.

1984: Portner ve Oyer, Novacor ile ilk başarılı transplantasyona köprüleme uygulamasını geliştirdiler.

1992: Fraizer ve arkadaşlarının HeartMate IP VDS ile başarılı kalp nakline köprüleme uygulaması.

1994: Amerikan İlaç ve Gıda Dairesinin (FDA) HeartMate için kalp nakline köprülemeye onay vermesi.

1996: REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) çalışmasıyla kalp nakline uygun olmayan hastalarda medikal tedaviye karşılık VDS ile birinci ve ikinci yıllarda bariz survival üstünlüğünün gösterilmesi.

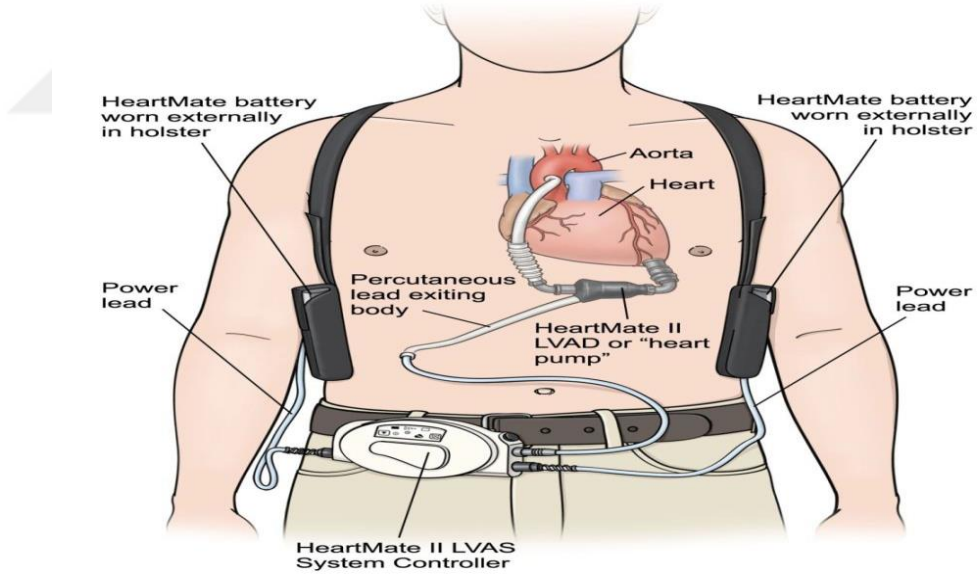
2002: FDA'nın HeartMate için kalıcı kullanım (destinasyon

tedavisi) için onay vermesi.

Günümüzde teknolojiyle beraber cihaz özellikleri de gelişmektedir. Kalp transplantasyonuna rakip olabilecek cihazların üretimi için çok fazla beklemek zorunda olunmadığı yüksek olasılıklı bir öngörüdür.

2.4.1.2 Cihaz ve özellikleri

Heartmate sol ventrikül destek cihazı, hastaya implante edilen bir pompa, bunu cilt dışındaki kontrol ünitesi ve güç kaynağına (dış bataryalar) bağlayan bir hat, bel veya koltuk altı kılıflarında taşınan iki adet küçük batarya ve bir kontrol ünitesinden oluşmaktadır



Şekil 1: LVAD Yapısı

Pompa Kısımı:

Prensipte, gücünü düşük torklu bir elektrik motorunda alan bir piston vasıtasıyla, kan ile dolan odacığı sıkıştıran itici plakadan ibarettir. Ağırlığı 1150

gr. hacmi 630 ml'dir. Bir dönüşü, bir pompalama aralığına tekabül eder. Efektif atım volümü 83 mililitredir. Giriş ve çıkış uçlarında 25 mm' lik birer domuz kalp kapakçığı tek yönlü akımı sağlar. Bu kapakçıklar dışında, kan ile temas eden tüm yüzeyler, metal ya da sentetik, özellikle pürüzlü ve dokulu bir yüzey özelliği gösterecek yapıda imal edilmiştir. Amaç kan elemanlarının, fibrinin ve dolayısıyla sonuçta ortaya çıkacak olan biyolojik kaplamanın sıkıca tutunabileceği pürüzlü bir yüzey oluşturmaktır (22). Bu biyo tabaka, dolaşıma bağlandıktan bir süre sonra oluştuğunda, kan ile biyomateryal arasında direkt ilişki ortadan kalkar. Böylece embolizasyon ihtimali en aza, infeksiyon ajanlarının kolonizasyonuna direnç de azamiye çıkarılmış, lümene sarkmayan, disseke ve embolize olmayan, flepleşmeyen bir tabaka elde edilmiş olur (23).Dolaşım taklit eden düzenekler kullanılarak, genetik yöntemlerle bu hücre katmanının cihazın implantasyonu öncesinde oluşturulmasına çalışılmaktadır (24, 25).

Driveline Hattı:

Pompa ünitesi, ciltten dışarıya uzanan bir koaksiyal elektrik/vent hattı ile belde taşınan küçük bir kontrol ünitesine bağlanmıştır. Hat, vücut dışına çıkınca ikiye ayrılır; bunların biri kabloları kontrol ünitesine taşır, diğeri de dış ortamdan bir filtre ile korunmakta olan hava hattına gider. Hava hattı, pompada pistonun arkasında birikecek havayı vent etmeyi ve acil durumlarda bir el pompası ya da pnömatik konsol takılabilmesini sağlar.

Kontrol Ünitesi:

Pompanın çalışma modunun seçilmesini, sistemin kontrolünü, gereğinde de yedek sistemlerin devreye girmesini sağlar. Sabit atım modunda (Fixed rate Mode) cihaz, 50-120 bpm arasındaki bir sabit atım sayısında çalışarak belli bir debi sağlar. Auto Modu ise, kardiyak debiyi maksimize etmek amacıyla kullanılır. Burada pompa 76 ml.' ye dolana kadar bekler ve ancak o zaman enjeksiyona müsaade eder.

Rate Control Modu:

Bataryaların gücü azaldığında, elektriksel iletim sorunları yaşandığında veya kontrol ünitesinin bozulduğu hallerde devreye giren ve olağanüstü hal giderilene kadar bazal şartlarda da olsa pompalamanın idamesini sağlayan bir grup programdan ibarettir.

Bataryalar:

Şarj edilebilir bataryalar 4-6 saat dayanır. Her hastaya 8 pil verilmekte, bunların ikisi belde taşınmaktadır. Geceleri hasta güç konsoluna bağlanır, bu esnada tüm bataryalar şarj edilir. Günümüzde belde taşınabilir olan bu bataryalardan daha küçük, hafif ve kapasiteli yeni hidrojen hücreli güç kaynakları üzerinde çalışmalar sürmektedir (26).

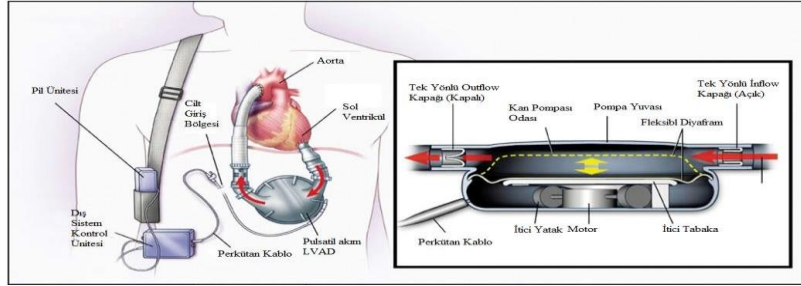
2.4.1.3. Kronik kalp yetersizliğinde kullanılan uzun dönem ventriküler destek sistemleri türleri

Kronik kalp yetmezliğinde kullanılan uzun dönem VDS'leri üç ana grupta incelemek mümkündür.

Birinci nesil VDS

Bu grupta HeartMate IP, VE, XVE (Thoratec), Novacor (WorldHeart, Salt Lake City, UT), Excore (Berlin Heart, Berlin, Germany), Intracorporeal VAD (IVAD) (Thoratec) ve Paracorporeal VAD (PVAD) (Thoratec) cihazları yer alır. Bu cihazlar özellikle küçük boyutlu hastalarda (Vücut yüzey alanı (BSA) $<1,5 \text{ kg/m}^2$) implantasyona engel olacak şekilde büyük yapıdadırlar. Akım; büyük bir motor yuvasının içirişindeki itici tabaka yardımı ile pulsatil olarak sağlanır. HeartMate IP, VE, XVE destinasyon terapisinde kullanılması için FDA onayı olan tek birinci nesil cihazdır. Thoratec PVAD ve Berlin Heart Excor pediatrik popülasyon için kullanılabilir. Ayrıca her iki ventrikül için de destek sağlayabilecek

şekilde implante edilebilirler. En büyük dezavantaj ise pompanın dışarıda olmasıdır (Şekil 1.2.).

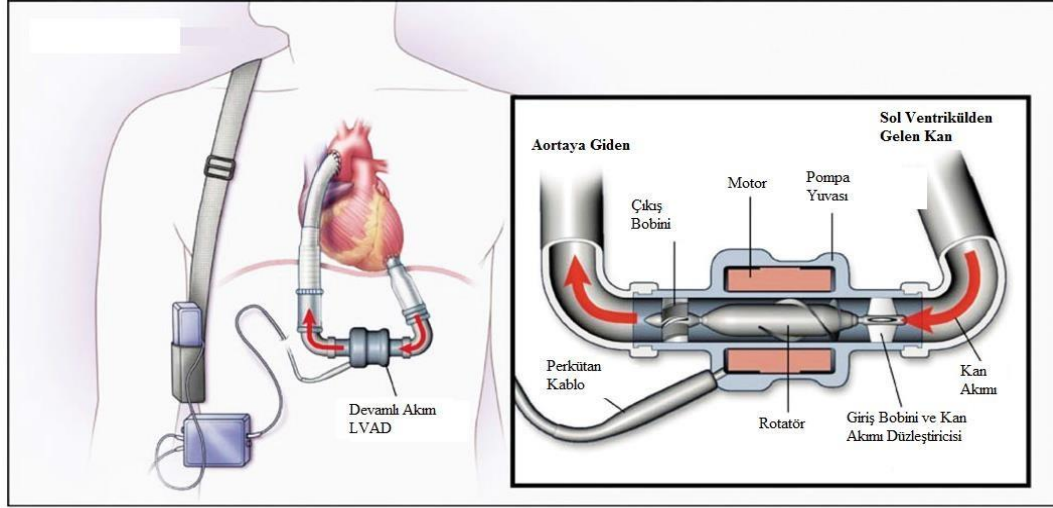


Şekil 2: Birinci nesil VDS-HeartMate XVE

İkinci nesil VDS

İkinci nesil VDS'ler özellikle son on yılda popüler olmuş cihazlardır. Aksiyel akım dizaynında rotator pompa kullanılarak daha küçük bir boyuta sahip olmuşlardır. Bugruptaki cihazlar EVAHEART (Sun Medical Technology Research Corp., Nagano, Japan), Jarvik 2000, (Jarvik Heart, Inc., New York, NY), HeartMate II (Thoratec) ve MicroMed-DeBakey VAD'dır (MicroMed Cardiovascular, Inc., Houston, TX).

HeartMate II aksiyel akımlı bir pompadır. HeartMate II'de (Thoratec), diğer aksiyel akım cihazlarında olduğu gibi vücut dışına çıkan perkütan kablo hastanın üzerindetaşıdığı kontrol sistemine bağlanır. Pompa 12 mm'lik düz bir titanyum-metal alaşımlı tüp içinde merkezi shaft üzerinde helikal yapıdaki pervane motorundan oluşur. Pompa hızı 6.000-15.000 devir/dakika arasında değişirken, sağlanan debi 3-10 Lt/dk arasındadır. 7 mL hacim içeren ve 281 gr ağırlığındaki sistem implantasyonu sol ventrikül apeksine yerleştirilen inflow kanül ve asendan aortaya yerleştirilen outflow greft şeklindedir (Şekil 2.2). Taşınabilir kontrol ünitesi ve iki adet batarya içerir. 4-6 saate kadar güç sağlayabilir. Bu güne kadar dünyada 20.000'den fazla HeartMate II implantasyonu yapılmıştır. BTT ve DT için FDA onayı vardır.



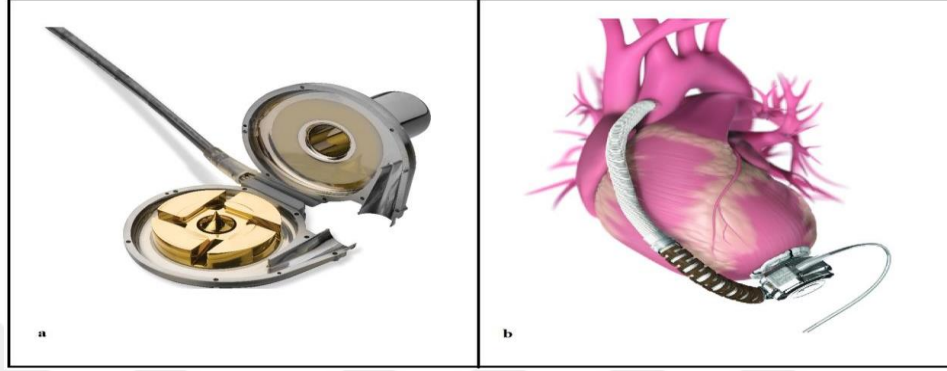
Şekil 3: İkinci nesil VDS-HeartMate II

Üçüncü nesil VDS

Üçüncü nesil VDS'lerin en önemli özelliği kan hücrelerine verilen hasarı en aza indireyecek şekilde hemodinamik veya elektromanyetik süspansiyona sahip motor içermesidir. Sentrifugal pompa özelliği taşırlar. Arrow CorAide (Cleveland Clinic, Cleveland, OH), Duraheart (Terumo Heart, Inc., Ann Arbor, MI), HeartMate 3 (Thoratec), HeartWare (HeartWare, Sydney, Australia), Incore (Berlin Heart, Berlin, Germany), Levacore (WorldHeart) ve Ventra-assist (VentraCor, Inc.) bu gruptaki cihazlardır.

HeartWare'de pompa, sol ventriküler apikal inflow kanülünün entegre bir parçasıdır (Şekil 2.3). Devamlı akım sağlayan sentrifugal bir cihazdır. Pompanın içindeki pervane pasif manyetik ve hidrodinamik kuvvetler sayesinde etrafa temas etmeden döner. Cihazın boyutunu küçültebilmek için çift motor bobinleri vardır. HeartWare'de vücut dışına çıkan kablo kontrol ünitesine bağlanır. Üç adet batarya ile 8-10 saatlik güç sağlanır. Cihazın implantasyonu sol ventrikül apeksine

yerleştirilen inflow kanül ve asendan aortaya yerleştirilen outflow greft şeklindedir. Cihaz 160gr olup dakikada 1800-4000 devir ile 10 L/dk'ya kadar akım sağlayabilmektedir. BTT ve DT için FDA onayı vardır.



Şekil 4: Üçüncü nesil VDS-HeartWare

a: İç diskin yapısı. b: İmplant edilmiş HeartWare

HearteMate III uzun dönem kalıcı amaçla dizayn edilen sentrifugal cihazlardandır (Şekil 1.5.). Tamamen manyetik havaya kalkan dönen pervanesi vardır. Cihaz 475gr olup dakikada 4800-6500 devir ile 11 L/dk'ya kadar akım sağlayabilmektedir.



Şekil 5: Üçüncü nesil VDS-HeartMate III

2.1.4.4. Endikasyonlar

Dolaşım destekleyici aygıtların kullanım alanlarından en önemli üç tanesi şunlardır:

1. Açık kalp cerrahisi sonrası akut gelişen ve hastanın kaybı ile sonuçlanabilen “postcardiotomy failure” ın tedavisinde veya kardiyojenik şokta (22)
2. Kalp nakli öncesi uygun kalp bulunana kadar hastayı hayatta tutmak üzere akut veya kronik son dönem kalp hastalığında (bridging to transplantation) (14). Bugün HeartMate ve benzeri cihazların en önemli kullanım alanı budur.
3. Halen sürdürölmekte olan çalışmalar neticesinde kalp yetmezliğinin akut ya da kronik formlarının tedavisinde kalıcı implantasyon (27). En eski LVAD kullanım endikasyonlarını belirleyen Norman Kriterleri’ nden bu yana endikasyonlar önemli derecede esneklik kazanmışsa da, hastanın maksimum inotropik ilaçlar ve intra aortik balon desteğine rağmen kardiyak indeksinin 2 lt/dk/m²’nin altında, pulmoner kapiller wedge basıncının 20 mmHg’nın üzerinde, kan basıncının 80 mmHg’dan düşük seyretmesi LVAD implantasyon için endikasyon oluşturur (28).

2.1.4.5. Kontrendikasyonlar

1. Vücut yüzey alanı 1.5 m²’nin altında olmamalı, tercihen 1.8 m² üzerinde olmalıdır. Çünkü ;
Cihazın implante edilebileceği yeterli yere ve çevre destek dokusuna ihtiyacı vardır.
Cihaz, daha küçük vücutlarda, daha düşük debi ile çalışacağından akım yavaşlar, pıhtılaşmaya meyil olur.
2. Hastada aort yetmezliği olmamalıdır. Katastrofik sonuçlanır. Bu durumda sirküler akım denilen durum ortaya çıkar. LVAD tarafından aortaya pompalanan kan, yetmezlikli kapaktan tekrar sol ventriküle döner, oradan tekrar pompalama odacığına alınarak yine aortaya pompalanır. Eğer

hastada önceden aort yetmezliği varsa kapak dikilir. Aort stenozunda ise embolizasyon riski artmaktadır. Daha önceden takılmış mekanik aort kapağı varsa, kapak trombozuna ve embolizme neden olacağından bir patch ile kapatılmalıdır (28), biyoprotez ise olduğu gibi bırakılabilir.

3. Hastada iskemik kalp hastalığı varsa, LVAD implantasyonu sonrası iskemi ve angina devam edebilir. Daha önemlisi bu iskemi sağ ventrikülü de ilgilendiriyorsa, çalışması için sağ kalbin iyi çalışmasına güvenen LVAD başarısız olabilir. Daha önce yapılmış bypass greftleri korunmalı, özellikle sağa ait greftler gerekirse yenilenmelidir. Böylece hem sağ ventrikülün pompa fonksiyonu gözetilmiş, hem de aritmilerin iskemik kaynaklı olanları için önlem alınmış olur (20). Myokard infarktüsü sonrası ventriküler septum yırtıklarında, septum onarımı ve LVAD implantasyonu sonrasında, sekonder yırtıkların gelişebileceği ve bu durumun önemli desatürasyon sonucu serebral anoksiye bağlı ağır nörolojik komplikasyonlarla fatal sonuçlanabileceği bildirilmiştir (18) .

Bunun dışında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ciddi periferik damar hastalığı (acil müdahale veya reoperasyonda femoral kanülasyon yapılmasında sorun yaratacağı için), kan diskrazileri ve psikiyatrik sorunlarda (bu hasta grubunda depresyonun yaygın olması ve hastanın cihazı durdurarak kolaylıkla intihar edebilmesi nedeniyle) istenmeyen patolojilerdir.

2.1.4.6. Hasta seçimi ve risk faktörleri

1. Mortalitenin en önemli sebebi hasta seçimidir. LVAD adayları, bırakıldıkları takdirde ölecek çok ağır hastalar olduklarından, negatif seçim kriterleri oldukça esnek tutulmuşsa da, yine de mortalite ve morbiditeyi artıran bazı risk faktörlerinin hatırdan tutulması gerekir (29) .
2. İdrar çıkışının 30 ml/saatın altında olması önemli risk faktörüdür. Kreatinin < 5 mg/dl olmalıdır. İmplantasyon sonrası yoğun bakım dönemini komplike etmesi ve retansiyona uğramış sıvının atılmasını engellemesi yanında, end-organ hasarına da işaret edebilir. Ancak kardiyojenik şoka bağlı prerenal bir oligüri, LVAD implantasyonunu takiben düzelebilecektir.

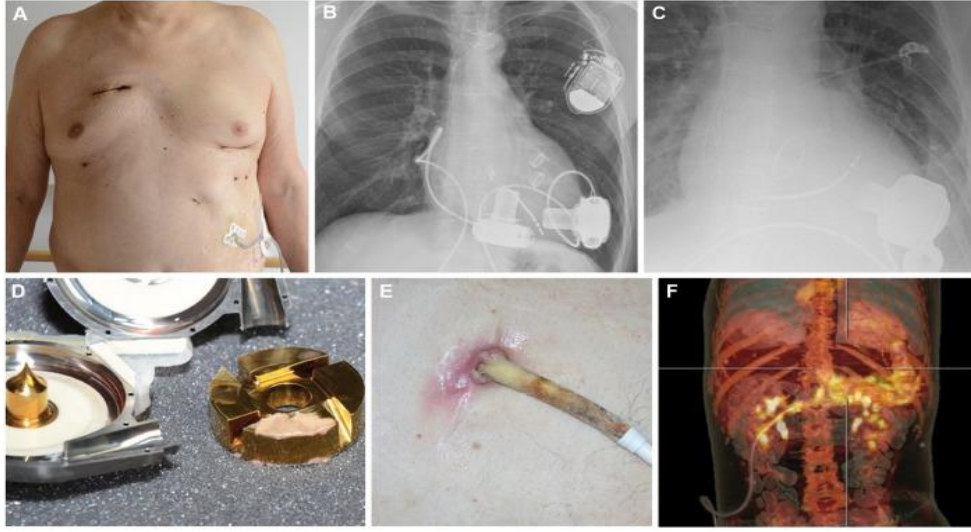
Postoperatif dönemde erkenden diyalize (CAVH: Continuous Arterio-venous Hemodialysis)'e geçilmesi önerilmektedir (30). Preoperatif diyalize gerek yoktur. Santral ven basıncının daha başlangıçtan yüksek olması, LVAD implantasyonunun hemen çıkışında daha da artacağı ve sağ şişireceği için sakıncalıdır.

3. Mekanik ventilasyona ameliyat öncesi dönemde bağımlılık, pulmoner dolaşımın önünde engel oluşturacaktır. LVAD' ın doluşu pulmoner dönüşü dayanmaktadır.
4. Protrombin zamanı 16 sn. üzerinde ve medikal girişimlerle düzelmiyorsa, LVAD sonrası zaten beklenen koagülopati ve medikal cerrahi kanamanın boyutlarını ve riskini fazlasıyla artırır. Ayrıca karaciğer fonksiyonlarının iyice kötülediğine ya da sağ kalp yezmezliğinin ileri bir aşamada olduğuna işaret edebilir.
5. Reoperasyon: Sternal re-entry riskleri ve diğer tüm reoperasyon risklerini taşımaktadır. Eski bypass greftleri, özellikle sağa ait olanlar hem pompa fonksiyonları, hem de iskemik aritmilerin önlenmesi açısından korunmalıdır. Reoperasyon LVAD implantasyonunu zorlaştırır.
6. Enfeksiyon: Lökositoz (15.000 ve üzeri) ile vücut ısısının 38.5 C'nin üzerinde olması risk faktörüdür denilse de, yine de sadece perioperatif dönem için ateş tek başına önemli değildir. Zaten LVAD adayı hastaların 1/3'ü ameliyatta ciddi enfeksiyonla gelmektedir. Eğer enfeksiyonun sebebi ve kaynağı biliniyorsa, implantasyonun gecikmeden yapılması savunulmaktadır. Aksi taktirde hasta zaten kaybedilecektir. Preoperatif dönemde tespit edilen bu enfeksiyonların nispeten benign seyrine karşın, postoperatif dönemde ortaya çıkan enfeksiyonlarda tablo karanlıktır.
7. Bundan başka preoperatif bilirubin yüksekliği, preoperatif ECMO gereksinimi ve implantasyon öncesi pulmoner basınç düşüklüğü de risk faktörleri arasındadır (31).

2.1.4.7. İmplantasyon

Pompa ünitesi, diafragma altında preperiotenel (periton dışı) veya abdominal (periton içi) olarak implante edilir. Her iki yaklaşımın da savunucuları vardır.

Preperitoneal yerleştirmede cep seroması veya hematomu, bunun infekte olması ile de sepsise bağlı multiorgan yetmezliği (MOF) olabilmektedir. İntraperitoneal yerleştirmede ise abdominal komplikasyonlar (barsak adezyon ve perforasyonu, barsak ve mideye bası sonucu erken doyma, yapışmalar, diyafram herniasyonları vs.) gelişebilmektedir (25). Bugün için tercih edilen, preperitoneal implantasyondur. Acil bir gereksinim yoksa, pompa ünitesinin yerleştirileceği cep, hasta heparinize edilmeden önce karın ön duvarının üst-sağ kadranında koterle açılarak hazırlanmalıdır. Driveline hattı ise sol alt kadrandan çıkartılır. Heparinizasyondan sonra median sternotomiye takiben kanülasyon (aorta ve sağ atriumdan) yapıp kardiyopulmoner bypassa girilir. Tam doz aprotinin kullanılması önemle tavsiye edilmektedir (32). Sol ventrikül apeksinden bir vent sokulur ve kros-klemp veya kardiyopleji kullanmaksızın cihaz dolaşıma implante edilir. Inflow kondisi sol ventrikül apeksine teflon bir kaf ve plejitli suturler konularak tutturulup, diafragmada açılan bir delikten geçirilerek preperitoneal cepten pompaya ulaştırılır. Outflow kondui vazifesi gören dakron greft ise, heparinsiz kanla muamele edildikten sonra, çıkan aortanın sağ yanına uç yan olarak anastomoz edilir. Cihazın bağlantıları fibrin glue ile izole edilir. Kalp doldurulurken hasta Trendelenburg pozisyonuna alınarak el pompası ile LVAD yavaş yavaş ejeksiyona başlatılır. Daha sonra elektriksel güç ünitesi ve kontrol modülüne bağlanır. Rutin intraoperatif transözofageal ekokardiyografi LVAD implantasyonunda vazgeçilmez bir yardımcıdır. Inflow kanülün uygun pozisyonda yerleştirilip yerleştirilmediğini, pompa çıkışında kalpte rezidüel hava kalıp kalmadığını, aort yetmezliği, triküspit yetmezliği, patent foramen ovale gibi farkedilmediği taktirde LVAD implante edilmiş bir hastada kötü sonuçlara neden olacak durumların bulunup bulunmadığını hakkında değerli bilgiler verir. İşlemin herhangi bir aşamasında defibrilasyon gerekirse, kontrol ünitesi ve batarya cihazından ayrılmalıdır.



Şekil 6: LVAD İmplantasyon

Şekil 6A: Median sternotomi ile işlemin yapılması

Şekil 6B-C: İşlem sonrası görüntüleme

Şekil 6D: LVAD işleminin majör komplikasyonu olan pompa trombozu

Şekil 6E: Giriş yerinin enfeksiyonu

Şekil 6F: LVAD enfeksiyonu için yapılan PET –CT görüntülemesi

2.1.4.8. Eksplantasyon

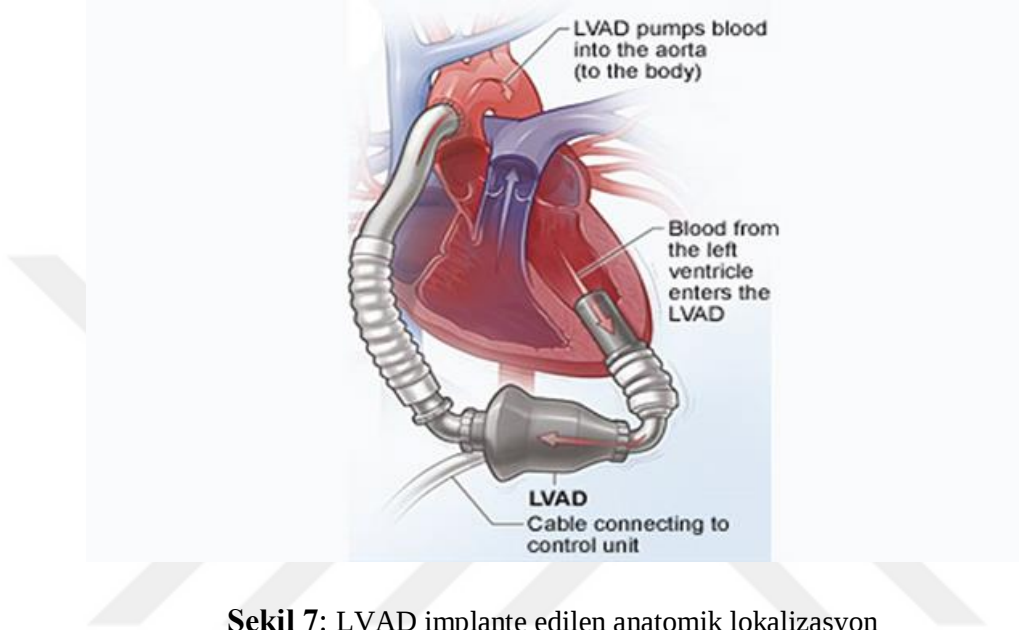
Transplantasyon sırası geldiğinde veya enfeksiyon gibi bir nedenle LVAD'nin çıkarılması gerektiğinde, nadir olarak da sol ventrikül fonksiyonlarının LVAD desteği olmaksızın idare edebilecek kadar düzeldiği durumlarda yapılır. Eksplantasyon için cihazın üzeri açılır, grefti izleyerek ve hep greftin üzerinden gidilerek serbestleştirme yapılır. Genellikle eksplantasyonu transplantasyon takip eder. Bazen uzun süreli istirahat ile kısmen toparlamış olan bu hasta kalpler, eksplantasyon sonrası kendi başına idare edebilecek kadar iyi bir performans gösterebilirler. Örneğin bir hastaya transplantasyon yapılırken cihaz kapatılarak gözlenmiş ve ventrikül fonksiyonları yeterli bulunarak transplantasyondan vazgeçilmiştir. Hasta 6 ay oldukça iyi durumda yaşamış ancak 9. ayda birdenbire kaybedilmiştir. Eksplantasyon sonrası 2 yıl yaşayanlar vardır. Bu kalplerin LVAD

ile bir süre dinlendirildiklerinde normal basınç-volüm eğrisi paternine geri döndükleri, reverse remodellinge uğradıkları ama sonra zaman içinde tekrar bozuldukları izlenmiştir (33).

2.1.4.9. LVAD Fizyolojisi

HeartMate® VE, 15 mmHg doluş basıncında ve dakikada 120 atım ile, 10 lt/dak.'lık kan debisi, ortalama 120 mmHg arteriel basıncı sağlayabilmektedir. Cihaz bir sol ventrikül destek cihazından fazla olarak, gerektiğinde ventrikülün tüm yükünü üzerine alabildiğinden “suni bir sol ventrikül” olarak düşünülmesi daha uygun olur. Pulsatil akım sağlayan pompa, kalp ile paralel çalışmaktadır. Bu sayede gerek sol ventrikül, gerekse LVAD birbirini bloke etmeksizin aortaya kan pompalayabilirler. Hasta egzersiz yapmadığı sürece genellikle aortik kapak açılmaz. Egzersiz gibi venlerin konstrikte olup kan dönüşünün artarak end-diastolik volümü artıracak hallerde aort kapak açılır ve hastanın kalbi bir miktar ek debi sağlayabilir. Pompa pasif olarak dolmaktadır. Yani preload bağımlıdır; sağ ventrikül fonksiyonları ve pulmoner dönüşün yeterli olmasına gereksinim duyar. Bu yüzden kombine output (LVAD + sol ventrikül) asla sağ ventrikül outputunu atamaz. Cihaz sağ ventrikülü doğrudan desteklemediği halde, sol ventriküle verdiği destek nedeniyle sağ ventrikülün önündeki basınç yükünü azaltacağından, sağ ventriküle de bir dereceye kadar dolaylı bir destek sağlamış olur (33). Cihaz preload bağımlı olduğundan, özellikle ilk günlerde sağ ventrikül ve pulmoner dolaşımın intakt olması gerekmektedir. İlk 3-4 günde gelişen ventriküler fibrilasyonu sağ kalbi devre dışı bırakacağından hastalar bunu tolere edemezler ve müdahale edilmesi gerekir. Ama implantasyondan yaklaşık 3-4 hafta sonra pulmoner arter basıncı düşeceği için, bu dönemden sonra gelişebilecek ventrikül fibrilasyonuna daha kolay adapte olurlar. Kalp fibrile olursa, sağ ventrikül devre dışı kalır ve Fontan tipi sirkülasyona benzer prensiplerle dolaşım sürer. İmplantasyon sonrası dönemde akut miyosit hasarı gibi histolojik parametrelerde gerileme (34), patolojik remodellingde geriye dönüş (35) ve epinefrin ve norepinefrin gibi nörohormonların düzeyinde azalma gözlenmektedir (36). Plazma volümü azalmaktadır. Renal perfüzyon arttığından fazla sıvı vücuttan atılmakta, sağ ve sol atrial basınçlarla

pulmoner arter basıncındaki azalmalar sayesinde plazma renin aktivitesi, aldosteron ve ADH regülatuar sistemlerinin etkinliği gerilemektedir. Plazma renin aktivitesinin LVAD sonrası persistansı ise kötü prognoza ve mortaliteye işaret etmektedir (37) .



Şekil 7: LVAD implante edilen anatomik lokalizasyon

2.1.4.10 LVAD immunolojisi

Tıpkı kardiyopulmoner bypass gibi, LVAD’de vücutta immunolojik ve humoral mekanizmalar tetikler. Sonuçta protrombotik, prokoagülan ve proinflamatuvar bir ortam meydana gelir. Hastalarda kısmi bir dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) beklenir. Bu durum implantasyon sonrası erken dönemde kanamaların fazla olmasının başlıca nedenidir. Trombotik aktivite sürer ve fibrinoliz gelişir (38).Ancak bu fibrinoliz cihazın içinde pseudointima oluşumu ile ilgili gibi görünmektedir (39).Normalde sıfır olması gereken makrofaj prokoagülan aktivitesinde LVAD’ li hastalarda yükselme saptanmıştır. Anti- HLA antikorlar, konjestif kalp yetmezlikli hastalarda %4 iken LVAD implante edilen hastalarda %47’ye yükselmektedir. Bunlar, ileride transplantasyon sonrası red ihtimalini artıracabilecek panel reaktif antikorların düzeyinde artışın habercisidirler (40).

Antifosfolipid antikorlar LVAD'lilerin %43'ünde gelişmektedir. Koagülasyon kaskadında bifazik aktivasyon olur. Burada erken pik, kardiyopulmoner bypass ve LVAD implantasyonuna aittir. Geç olan ve daha uzun süre devam eden pik ise, cihazın iç yüzeyini kaplayan fibrinli tabakada immun potansiyelli hücre popülasyonunun yerleşip büyümesi sonucu meydana gelmektedir. Bu yüzey selektif olarak dendritik (TM, CD34) ve monositik (CD68, CD14) hücreleri tutar ve bunlar cihaza yerleşip aktive olurlar. Aktivasyona uğrayan bu hücreler önemli miktarda IL-1b, IL- 2,6,8, TNF, TF üretirler (41) . Yüzeylerinde lökositler için adezyon reseptörleri olan ICAM, VCAM, E-selectin gibi molekülleri oluştururlar. Bu durum, duyarlı bazı hastalarda T- lenfositleri (CD2,3,25) ile LVAD yüzey hücreleri arası etkileşim sonucunda otoimmüniteye ve B-lenfosit (CD20) hiperaktivitesine neden olabilir. CD4 T-lenfosit popülasyonunda apoptoza bağlı daimi bir gerileme olmaktadır (42). LVAD hücreleri, bunun dışında Nükleer Transkripsiyon Faktörü-KB (NF-KB) de içermektedirler. Günde 80 mg asetil salisilik asit (ASA) verilmesi ile bu faktörün aktivasyonu önlenmektedir. LVAD implantasyonunun ilk 3 günü içinde peroral veya rektal yolla başlanırsa, prokoagülan özelliğe sahip TFgibi substansların üretimi engellenir, CD68 makrofaj aktivasyonu önlenir, VCAM-1 ekspresyonu, T ve B hücrelerinin istenmeyen etkileşimlerinin önüne geçilmiş olur. Sonuçta makrofaj prokoagülan aktivasyonu azalır. Hastaların ilerideki bir transplantasyon şansını önemli ölçüde etkileyecek olan panel reaktif antikorlar (PRA), ASA uygulamasıyla %10 'un altında kalır.

Erken dönemde hasta bakımı ve sorunları perioperatif bakım döneminde özellik arz eden noktalar şunlardır;

Transfüzyon

Kan ürünleri mutlaka verilecekse, donör spesifik antijenle ön teması azaltmak için filtreden geçirilerek verilir. Kanamanın sitokin ve tromboksan aracılıklı yollarla pulmoner rezistansı artıracığı, daha çok kanamaya ve sağ kalp yetmezliğine meyile neden olacağı akıldan çıkarılmamalıdır.

Hipotansiyon

LVAD implantasyonunu takiben septik şoktaki gibi, sebebi bilinmeyen bir periferik vazodilatasyon ve şok tablosu gelişebilmektedir. Katekolamin pressörlere pek cevap vermez. Ayrıca, bunların endorgan hipoperfüzyonu, aritmi, insensitivite gelişimi gibi dezavantajları vardır. Bu durumda volüm yüklenir. Katekolamine dirençli bu tip hipotansiyonu olan hastalarda arginin vazopressin 0.04U/dk gibi düşük dozlarda çok etkilidir (43).

Atriyal Fibrilasyon

Sağ kalp fonksiyonlarını bozar, engeller. LVAD takılmış hastalarda atrial fibrilasyon gelişirse antikoagülasyon uygulanmaz, çünkü uzun dönemde karaciğer konjesyonu ve koagüloati beklenmektedir. Atrial fibrilasyon amiodaron gibi farmakolojik müdahalelerle çevirilmeye çalışılır.

Ventrikül Aritmileri

İlk 3-4 günde gelişen ventriküler fibrilasyonu sağ kalbi devre dışı bırakacağından hastalar bunu tolere edemezler ve müdahale edilmesi gerekir. Ama implantasyondan yaklaşık 3-4 hafta sonra pulmoner arter basıncı düşeceği için, bu dönemden sonra gelişebilecek ventrikül fibrilasyonuna daha kolay adapte olurlar. Bunun dışında, LVAD ile kombine olarak implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör yerleştirilmesi deneyimleri de bildirilmiştir (44) .

Antimikrobiyal Profilaksi

Güçlü anti-fungal ve anti-stafilokoksik profilaksi esastır. Profilakside genellikle tercih edilen, vankomisin, aztreonam, flukonazol üçlü kombinasyonudur. Mantar infeksiyonu gelişirse amfoterisin kullanılır. Hattın vücuda girdiği yer, doku ile kaplanana kadar, çıkış yerine klorheksidin, sonra silverdin ile muamele edilir. İntravasküler hatlar mümkün olan en kısa sürede çıkarılmalıdır.

Düşük Debi

Sebepe %90 olguda sağ kalp yetmezliğidir. Çoğunlukla kanama, sağ kalp iskemisi, ventriküler aritmiler gibi hastaya bağlı bir nedenden kaynaklanır. Derhal elektrokardiyografi (EKG) kontrol edilmeli, fibrilasyon varsa hemen düzeltilmelidir. Akciğerler kardiyopulmoner bypass esnasında atelektatik, hiperkarbik kalırlar. Bu pulmoner vasküler rezistans artışına neden olur. Ayrıca hastanın göğsü kapatılınca, toraks içi basınç artacağından, venöz dönüş azalır.

Bu, hastaya verilecek 500 ml volüme iyi cevap verir. Yoğun bakımda ilk 6 saatte kanama ve bunu takiben yapılacak transfüzyon ile pulmoner vasküler rezistans artar. Bu yüzden hasta ameliyathaneyi iyice dolu olarak terketmelidir. Hipotermi hem kanama hem de pulmoner vasküler rezistans artışı yönünden son derece tehlikeli olup, önlenmelidir. Uyanma, otonomik kontrol fonksiyonlarını devreye sokacağından istenen bir durumdur. Hemodinami stabil olur olmaz hasta ekstübe edilmelidir.

LVAD Dolumunda Ani Bozulma

Buna, mesele inflow kanül obstrüksiyonu neden olabilir ve bu Ekokardiyografi' de (EKO) görülür. Sol ventrikül distansedir. LVAD'de akım azaldığında, diğer sebepler olarak özellikle protez inflow kapağında infeksiyon da varsa, kapak trombozu, inflow kanülünün yukarıda kalıp sol ventrikül duvarına basması, sağ kalp yetmezliği, kink oluşumu gibi ihtimaller akla gelmelidir.

Persistan Hipoksi

Hastada patent foramen ovale olabilir, kontrast EKO ile bu yönden incelenmelidir. Akciğer kaynaklı hipokside ECMO kullanılmamaktadır. Bu, pulmoner komplikasyonları artırmakta, sonuçta işleme son verildiğinde hasta kaybedilmektedir. Hipoksi ile savaşımında en önemli konu sağ kalp yetmezliği ile mücadeleyi öğrenmektir.

Trombositopeni

Trombositler ilk gün süratle azalır, cihazın içinde çöker, birikirler.

Abdominal Şikayetler

Cihaz mide boşalmasını yavaşlatır. Ufak-sık öğünler verilmelidir. Genellikle karın ağrısı olur. Bazen bu karın ağrısı infeksiyon habercisi olabilir.

Diyaliz

İmplantasyon öncesi zorlanmış olan böbrek fonksiyonları ve sıvı retansiyonu göz önüne alındığında erken postoperatif dönemde hemodiyalizin (CVVHF veya CAVH şeklinde) erken ve liberal kullanımı yoğun bakım dönemindeki seyri büyük ölçüde kolaylaştırmaktadır (23).

Hipertansiyon

Normal debi LVAD ile sağlandığında bazı hastalarda hipertansiyon gelişmektedir. Bu hastalar muhtemelen kalp yetmezliği gelişiminden önceki dönemde hipertansif olan hastalardır. Hidralazin gibi pür arteriyel etkili bir vazodilatör tercih edilir. Mümkünse kalsiyum antagonisti veya beta bloker vermemeye çalışılır.

2.1.4.11 Komplikasyonlar, tanı ve tedavileri

Kanama

Cerrahi kanama sebepleri (sızıntı, garft komplikasyonları, sütur yetmezliği, aort rüptürü) yanında karidyopulmoner bypass veya LVAD kaynaklı medikal kanamalar görülebilir veya hastanın preoperatif karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Bu sonuncu için preoperatif K vitamini verilmesi önerilmiştir.

İnfeksiyon

Literatürde bildirilen infeksiyon oranı %30-50 (%13-80 arası)

civarındadır. Yaklaşık olarak %20-70 mortalite taşımaktadır. Bunun dışında enfeksiyon nedeniyle %20 hasta transplantasyon bekleme listesinden çıkarılabilmektedir. Özellikle kapaklarda yerleşen vejetasyonlar tromboembolizm riskini artırabilmektedir. Burada önde gelen mikroorganizmalar Staphylococcus epidermidis ve Candida albicans olup protez domuz kapaklarda vejetasyon yapabilmekte, enfeksiyon implantasyondan yaklaşık 1 ay sonra başlamakta ve bakteriyemi/fungemi ile devam etmektedir. Cihaz eksplantasyonu ve transplantasyon gerekebilmektedir (40). Enfeksiyon tanısı, ateşin 38.5 °C'yi, beyaz küre sayısının da 11000'i aşması ya da varsa pürülan akıntının görülmesi ile konulur.

Tromboemboli ve Strok

Hastalarda, genelde antikoagülan kullanılmamasına, sadece 80mg/gün aspirin verilmesine rağmen stroke insidansı %2- 4/hasta/yıl' ı gibi düşük bir seviyede gitmektedir. Diğer LVAD sistemlerinde bu oran %25 hatta %50 olarak verilmektedir. Bu önemli farklılıkta, daha önce açıklandığı gibi özel dizaynının rolü büyüktür. Klinik olarak saptanan tromboemboli ve strok dışında, mikroembolilerin ve subklinik kalan nörolojik olayların saptanması için uzun vadeli nörokognitif testler ve hematolojik değerlendirme esasına dayanan çalışmaların yapılması gerekmektedir (45).

Sağ Ventrikül Yetmezliği

Alta yatan etiyoloji veya sol ventrikül yetmezliğinin getirdiği yük nedeniyle genellikle sağ ventrikül de olumsuz etkilenmiştir. Klinik olarak bariz sağ kalp yetmezliği %20 vakada görülmektedir. Yaklaşık %10 olguda sağ ventrikül destek cihazı (RVAD) gerekmede, bu durumda genellikle ABIOMED BVS 5000 (23), bazen de BIOMEDICUS gibi bir santrifugal pompa kullanılmaktadır. Sağ kalp yetmezliği LVAD'in başarısını engelleyen en önemli sebeplerden biridir.

Nedenleri:

- İmplantasyon öncesi mevcut sağ kalp yetmezliği.
- Hava embolisi. İşlem sırasında ve wean periyodunda sağ kalbin yeterince korunamaması ve distansiyona maruz kalması (46).
- Nativ koroner hastalığı
- LVAD'nin yerleştirilmesiyle sol ventrikülün sönmesi ve septumun paradoks hareketini takiben ortadan kalkması sonucunda normal şartlarda sağ ventrikülün, sol ventrikül üzerini yarım ay şeklinde örtmesi ile ondan aldığı desteğin (interdependence) ortadan kalkması.
- LVAD yerleştirilmesini takiben göğsün kapatılması. Debride 300 cc azalma olur. Hemodinamisi kritik hastalarda göğüs kapatılmaz, 1 gün açık bırakılır.
- Majör sebep; kanamadır. Daha önce belirtildiği gibi kanama ve transfüzyon, pulmoner direnci önemli ölçüde artırarak, sağ ventrikülü yükler ve latent bir yetmezliği manifest hale getirebilir. Tromboksan A2, sitokinler ve immunolojik mekanizmalar yanında, kardiyopulmoner bypass sonrası artmış kompleman (özellikle C5a) stimülasyonu bu tabloda sorumludur. Perioperatif dönemde mutlaka Aprotinin kullanılmalı, transfüzyonlarda lökosit filtresi takılmalıdır. Bu hem kanamayı hem de lökositlerden dolayı gelişebilecek akciğer hasarını önler. Sağ ventrikül yetmezliğini farketmede gecikilmemelidir. Santral ven basıncının 20 mm-Hg'yı aşması, dev v dalgaları, sol atrial basıncın 10 mmHg altında seyretmesi, kardiyak indeksin 1.8 lt/dk/m²'den düşük olması, yatakbaşı EKO' da septumun durumu, sağ ventrikülün şiş görünmesi ve bariz triküspit kaçacağı olması tanıyı destekler.
- Tedavi seçenekleri: Nitrik oksit inhalasyonu (47), inotropikler, venoarteriel şant (48) veya, fazla desatürasyon yapmayacak şekilde Fontan fenestrasyon benzeri uygulamalar denenebilir. Ayrıca vücut dışı dolaşım ile yaşam desteği (30) denenebilir. Sağ atriumdan veya juguler kateterden femoral artere santrifugal pompa ile kan pompalanabilir. Oksijenatör olmayan bu destekleme devresiyle önemli desatürasyon olmamaktadır. Beyin, kalp, böbrekler arteriyel kanla beslenir. 1-125 lt/dk. debi yeterli gelir. Yaklaşık 6-12 saat kullanılır, heparinizasyon gerektirmez. Son çare RVAD

yerleştirmektedir. Burada bir kez endikasyon görüldüğünde erken davranılması gerekir, böylece survival %55 olabilmektedir. Yaklaşık 5 gün kullanılır. Göğüs açık bırakılır ve kanama durana kadar heparin verilmez. Diyaliz devresi, faydalı olabilir ve eğer kullanılacaksa RVAD devresine yerleştirilir (49).

- Bunlardan başka lead kırılması, inflow kondui rüptürü (46) gibi mekanik komplikasyonlar ve cihaz arızaları gibi nadir görülen sorunlar da komplikasyonlar arasında sayılabilir.

2.1.4.12. Rehabilitasyon ve fizik tedavi

Yatak istirahati, end-stage kalp yetmezliğı olan hastalarda istenmeyen etkileri nedeniyle yüksek riski beraberinde getirmektedir. Prensip, erken ambulasyon ve rehabilitasyondur. Hastalar hastanede kalmak için fazla “iyi” dirler. Bu nedenle erken yoğun bakım ve servis dönemlerini atlattıktan sonra kısa sürede taburcu olmaları ve günlük hayatlarına adaptasyonları ön görülmektedir. Uzun süre yatağı bağılanan, infeksiyon veya nörolojik komplikasyonları olan hastalarda rehabilitasyon zor olmaktadır. Bunlar, fizik tedavi proramının öngörüldüğü gibi yürütölmesini engelleyerek prognoz üzerinde olumsuz etkiye sahip olurlar (50).

Fizik tedavi programı yoğun bakım ünitesinde ilk postoperatif gün başlar ve cihaz çıkartılıncaya kadar da sürer.

1.Aşama: Erken döemde amaç yatağı bağı kalmanın getireceğı komplikasyonları önlemektir. Göğüs-akciğer fizyoterapisi, ROM (range of motion) ve pozisyon verme çalışmaları uygulanır. Hasta hemodinamik olarak stabilize olduğıunda (ameliyat sonrası 2-7.günler arası) bir sandalyeye oturtulur. Yeterli kas gücü gösterdiğinde yoğun bakım ünitesinde ambulasyon başlar. Yoğun bakımda ortalama kalış süresi 8-15 gündür.

2.Aşama: Hasta yoğun bakımdan çıkınca, bu kez amaç, yatak hareketlerinde, günlük yaşam aktiviteleri ve ambulasyonda başkasına bağımlılıktan kurtulma olur.

3.Aşama: Hasta, bu bağımsızlığı kazandığında (yaklaşık olarak postoperatif 2. hafta), jimnastik salonunda treadmill veya bisiklet egzersizine alınır. Esneklik ve

spesifik güç kazandırıcı egzersizler yaptırılır.

4.aşama: Direnç egzersizleri, sternal iyileşmeyi beklemek için 6-8 hafta geciktirilir. Egzersiz seansı, eğer subjektif intolerans, sistolik kan basıncında 20 mmHg'dan fazla düşme, debide 3lt/dk. altına semptomatik düşme varsa sonlandırılır.

5.Aşama: Hastalar bisiklete binme, yürüyüş, dans ve günlük aktivitelerini sorunsuzca yapabilirler. Genelde sıçrama, suya dalma ve bunu içeren faaliyetler yasak olup, LVAD'de yer değiştirme, aortik anastomoz yerinde yırtık, hava vent hattına su kaçması gibi potansiyel tehlikeleri içerir. Hastalara duşa sorunsuzca girebilmelerini sağlayan duş kılıfları verilir. Üç ay boyunca zorlu aktivite yaptırılmaz. Egzersizler cihaz Auto modunda iken yapılır. LVAD, transplant öncesi ambulasyon, kas tonusu, gücü ve kitlesinde artış, nutrisyonel durumun optimizasyonu gibi potansiyeller taşır (51).

2.1.4.13. Uzun dönem sonuçlar, yaşam kalitesi

Columbia Üniversitesi, Columbia Presbyterian Medical Center'da bu yazının hazırlandığı zamana dek 147 hastaya bu cihaz takılmış olup, yaşam oranı %70, perioperatif mortalite %20 idi. Buna ek olarak destek dönemi sırasında %5 ve transplantasyon sonrası da %6 mortalite bildirilmiştir. 1998 Temmuzuna kadar TCI Heart Mate cihazı dünya üzerinde 122 merkezde 1387 hastaya takılmıştır. Bunların 97'li (%70) pnömotik model olup, 416 tanesi (%30) VE (vented electric) modelidir (52). İmplantasyonuna ilk kez 1990 yılında başlanan HeartMate VE (Vented Electric) cihazı kendi sınıfındaki en kullanışlı ve küçük cihaz olup klinik kullanımda geçen 10 yıllık tecrübe, hem hastanede yatan, hem de evine çıkarılan hastalarda etkinliği ve güvenilirliğini kanıtlamıştır. HeartMate VE hastalara daha önce terminal kalp yetmezliği nedeniyle uzun süredir yapamadıkları bisiklete binme, yürüyüş, dans, bahçe işleriyle uğraşma gibi pek çok aktiviteyi yapabilme ve kendi yaşam tarzlarına tekrardan dönebilme imkanı tanır (53-55)

2.1.4.14. Yaşam beklentisi

HeartMate, kalp yetmezlikli hastanın yaşam beklentisi üzerinde dramatik bir değişim yapar. Çok merkezli geniş kapsamlı çalışmalarda, hastaların %69'u transplantasyona kadar yaşatılabilmektedir. Bu oran, LVAD takılmayan hastalarda ancak %33'tür. Bu farklılık LVAD grubunda mortalitenin yarıya inmesi anlamına gelir. Transplantasyon sonrasında bir yıllık survival ise, muhtemelen hastaların daha optimal hemodinami ve genel kondisyon şartlarında kalp nakline verilebilmesi nedeniyle LVAD grubunda (%8, implantasyon yapılmayan kontrol grubuna göre (%60) belirgin derecede fazladır (51).

2.1.4.15 Fonksiyonel kapasite düzelmesi

İmplantasyon öncesi büyük çoğunluğu evre-IV'de olan hastaların %77'si, transplantasyondan 60 gün sonra evre-I'e dönerler. Bu oran LVAD implante edilmeyenlerde sadece %46'dır. HeartMate hastaların fiziksel ve psikolojik olarak daha iyi bir kondisyonda ve daha bağımsız olmalarını mümkün kılmaktadır (51).

Organ Fonksiyonlarında İyileşme

LVAD desteği klinik çalışmalarda gösterildiği üzere sağladığı hemodinamik iyileşme ile organ fonksiyonlarındaki bozulmayı durdurmakta hatta geri çevirebilmektedir (56) . LVAD sonrası transplantasyonlarda alınan sonuçların direkt transplantasyonlara göre daha iyi olması buna bağlanmaktadır (57). Klinik çalışmalar göstermiştir ki, hepatik ve renal fonksiyonlardaki düzelme, genellikle implantasyondan sonra en az 4-5 hafta almaktadır. Bu da, hastalara reperfüzyonun etkilerinden faydalanabilmeleri için uzun vadeli bir LVAD desteği gerektiğini göstermektedir (58) .

2.2 COVID-19

2.2.1. COVID-19 Tanımı

Çin'in Hubei eyaleti, Vuhan şehrinde ilk kez 31 Aralık 2019 da etiyojisi bilinmeyen atipik pnömoni vakalarının bildirilmesinden çok kısa bir süre sonra tüm dünya küresel bir salgının etkisi altına girdi. Yaklaşık 1 yıllık süre zarfında, 154 milyon insan enfekte oldu, 3 milyon insan da bu enfeksiyona bağlı olarak hayatını kaybetti. Henüz yerküredeki hiç bir ülkede pandemi öncesi yaşama dönülemedi ve virüsün yaşamın pek çok alanındaki etkilerinin daha uzunca süre hissedilmesi beklenmektedir. Virus hakkındaki genel bilgiler verilecek ardından virüsün akciğerler üzerindeki etkilerine dair bilgiler paylaşılacaktır.

Salgının nedeni, ilk kez 7 Ocak 2020 de tanımlanabilmiş ve etkenin yeni bir tip koronavirüs olduğu bildirilmiştir. Bu yeni virüse, başlangıçta 2019-Noel koronavirüs (2019-nCoV), neden olduğu hastalığa da COVID-19 (COronaVirus Disease-19) adı verilmiştir. Daha sonra yapılan gen dizi analiz sonuçlarına göre bu yeni virüsün SARS-CoV' a çok benzediği tespit edilmiş ve virüsün adı SARS-CoV-2 olarak değiştirilmiştir. İnsanoğlu enfeksiyon etkeni olarak coronavirus ailesinden pek çok virus ile daha önce tanışmıştır. İnsanlarda mevsimsel soğuk algınlığına yol açan HCoV- 229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HKU1-CoV ile ağır akut solunum yetmezliğine yol açan MERS-CoV ve SARS-CoV daha önce tanımlanmış corona virüs enfeksiyon etkenleridir. Bunlara 2019 yılı sonu itibariyle SARS-CoV-2 eklenmiştir.

SARS-CoV-2, tek zincirli, pozitif polariteli, zarflı bir RNA virüstür. Coronavirüsler, zoonotik virüslerdir ve memeliler, yarasalar, domuz, kedi, köpek, kemirgen ve kanatlılarda bulunabilmektedirler. Bilim insanlarının pandeminin ilk günlerinden beri kaynak arayışında bu canlılara yönelmesinin temel sebebi de budur. Yapılan ilk çalışmalarda virüsün orijinin yarasalar olduğu bildirilse de henüz SARS-CoV-2'nin kaynağı kesin olarak bilinmemektedir (59) .

Bulaş büyük oranda virüs içeren ve solunum yolundan saçılan damlacıklarla kişiden kişiye olur (60) . Bu damlacıkların kabul edilen bulaşma mesafeleri ise 6 adım veya 2 metredir. SARS-CoV-2 uzun mesafelere de hava yolu ile iletilebilir (havada asılı kalan parçacıkların uzun zaman ve mesafe içinde solunması yoluyla), ancak bu bulaşma modunun pandemiye ne ölçüde katkıda bulunduğu bilinmemektedir (61) . Bir diğer bulaş şekli ise virüsün kontamine yüzeylerden ellerle ağız, burun ve göze doğrudan taşınmasıdır. Virüsün dış ortamda kalıcılık süresi, dış

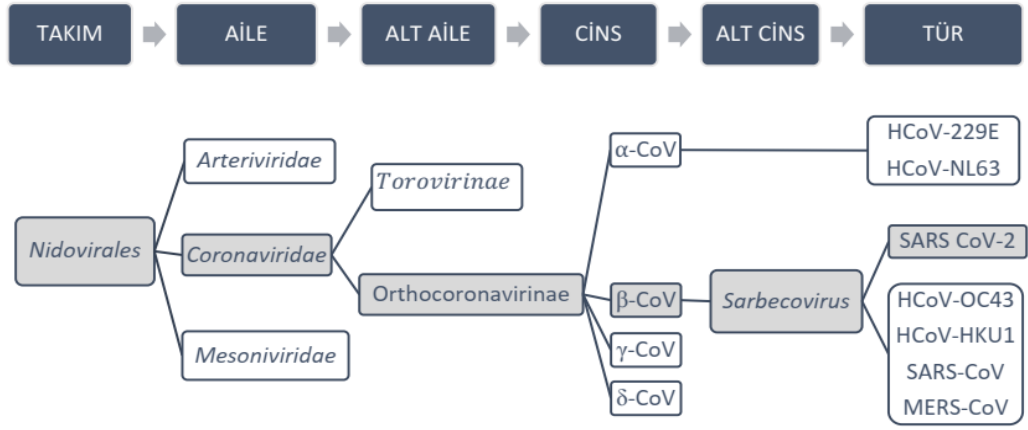
ortamın nemi, ısısı, virüs yükü gibi faktörlere bağlı olmakla birlikte 2 saatten 9 güne kadar değişebilmektedir (61).

Bulaş sonrası SARS-CoV-2 insanda asemptomatik bir formdan şiddetli akut solunum yetmezliği sendromuna kadar ağırlığı değişen kliniklere neden olabilmektedir. Daha önce asemptomatik olgu insidansı % 30.8 ve % 51.7 olarak bildirilmiştir (62, 63). Ancak bu oranın, mevsimlere, ülkelerin sosyodemografik ve ekonomik özelliklerine göre değişebileceği öngörülmektedir.

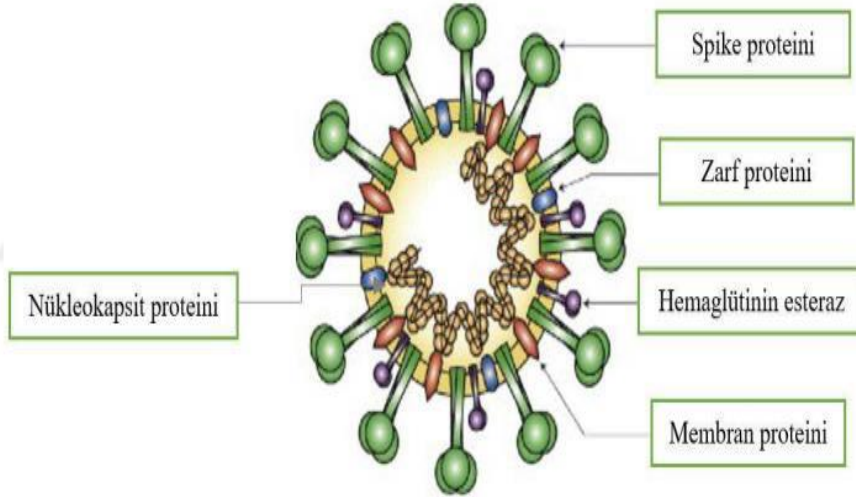
Asemptomatik hastalar genellikle gençtir, komorbiditeleri yoktur ve iyi bir prognoza sahiptir, ancak asemptomatik hastaların >% 90'ında semptom olmasa bile anormal radyolojik bulgular olabilmektedir. Semptomatik hastaların ise, yaklaşık % 80'inde hafif, % 15'inde şiddetli ve % 5'inde kritik hastalık gelişmektedir. Hastalığın seyrinin viral replikasyon döneminde hastanın antikor oluşturma kapasitesi ve inflamatuvar yanıt arasındaki dengeye göre değiştiği düşünülmektedir.

2.2.2. Koronavirüslerin Yapısı

Koronavirüsler, Nidovirales takımı, Coronaviridae ailesi, Coronavirinae alt ailesinde yer alırlar. Coronaviridae ailesi genotipik ve serolojik olarak Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus ve Gammacoronavirus olmak üzere dört cinse ayrılırlar. İnsanda enfeksiyon yapan koronavirüsler, Alphacoronavirus cinsinde yer alan HCoV-229E, HCoV-NL63 ile Betacoronavirus cinsinin A soyunda bulunan HCoV-OC43, HCoV-HKU1'dir (64). Günümüzde, HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV ve SARS-CoV'dan sonra insanları enfekte edebilen yedinci koronavirüs olan SARS-CoV-2 Betacoronavirus cinsi içinde yer almaktadır.



Şekil 8: Koronavirüs Ailesi



Şekil 9: Koronavirüslerin yapısı

2.2.3. COVID-19 Pnömonisi

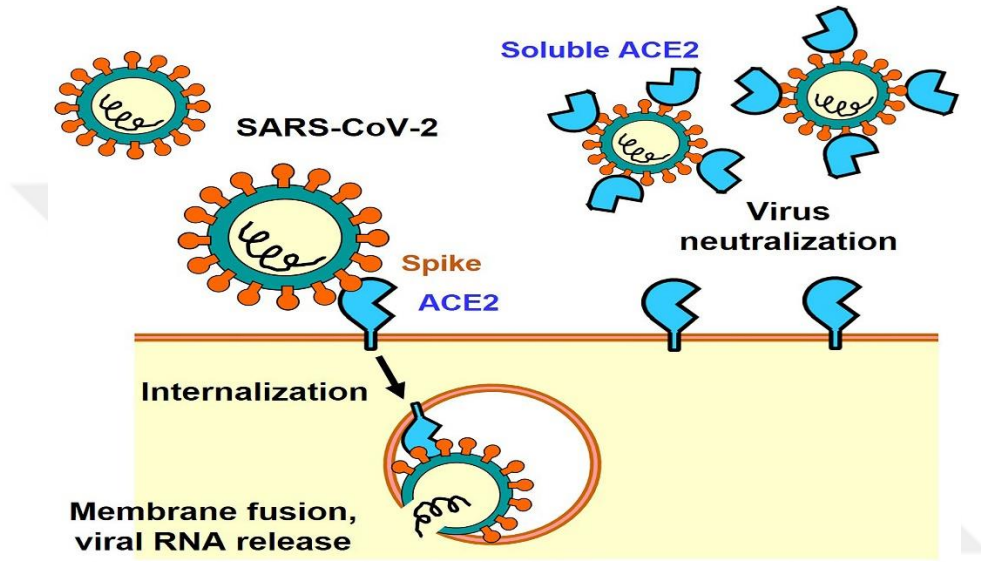
2.2.3.1. Patogenez

SARS-CoV-2, insan hücrelerine anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörü (ACE-2) yoluyla girer. SARS-CoV-2 pnömonisinde kliniğin, hafiften ağıra kadar çok değişkenlik göstermesinde, hastanın solunum yolları ve akciğerlerindeki ACE-2 reseptör taşıyan hücre dağılımının etkili olduğu düşünülmektedir (65). Bu reseptör, tip I ve II alveolar hücrelerde, akciğer endotelyumunda, kalpte, böbreklerde, karaciğerde ve bağırsakta yoğun olarak bulunur. O nedenle virüsün etkileri sadece akciğerlerde değildir ve karaciğer, kalp, böbrek ve barsaklarda da virüs etkileri yoğun olarak görülmektedir.

ACE-2, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi bağlamında vazokonstriksiyon ve kan basıncı kontrolünde rol oynar. Hipertansif hastaların ağır hastalık için risk grubunda olmalarının da ACE-2 reseptörü ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (66). Ayrıca ACE-2' nin ekspresyonundaki kişisel değişiklikler de hastalığın seyrini etkiliyor olabilir. Daha önce ACE-2'nin aşırı ekspresyonun, pulmoner hipertansiyon, sarkoidoz, idiyopatik pulmoner fibroz ve Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS), azalmış ekspresyonun ise kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. ACE-2' nin, COVID-19' da akut solunum yetmezliğinin gelişimi ve ilerlemesinde önemli olduğu ve bu yüzden de iyi bir teröpotik hedef olabileceği düşünülmektedir. Ağır hastalık gelişiminde en az ACE-2 reseptörü kadar önemli bir diğer faktör de viral yüküdür (65). Şiddetli vakaların ortalama viral yükünün, hafif vakalarınkinden yaklaşık 60 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Viral yük ve ACE-2 reseptör ekspresyon düzeyleri gibi, kişinin genel sağlık ve immün durumunun da hastalığın seyrini etkilediği düşünülmektedir. Kanseri hastalarında COVID-19' un daha ağır seyrettiği ve daha fatal olduğuna dair çalışma sonuçları bildirilmiştir (67).

Virüsün konakçı hücre reseptörlerine bağlanmasından sonra endositoz, viral olgunlaşma, replikasyon ve konak hücrenin parçalanması ile çok sayıda virüsün diğer hücrelere girmek üzere serbestleşmesi gibi bir dizi olaylar gerçekleşir (64).

Virüsün infeksiyon geliştirmedeki başarısı, henüz konak kendisini tanımadan ve doğuştan gelen konak yanıtı etkinleşmeden hızla çoğalabilmesinden kaynaklanmaktadır (68). Bu sürede virüs hızla çoğalır ve pek çok hücreyi enfekte edip hasar görmesine neden olur.



şekil 10: SARS-CoV-2'nin hücre içine giriş ve çoğalma mekanizması

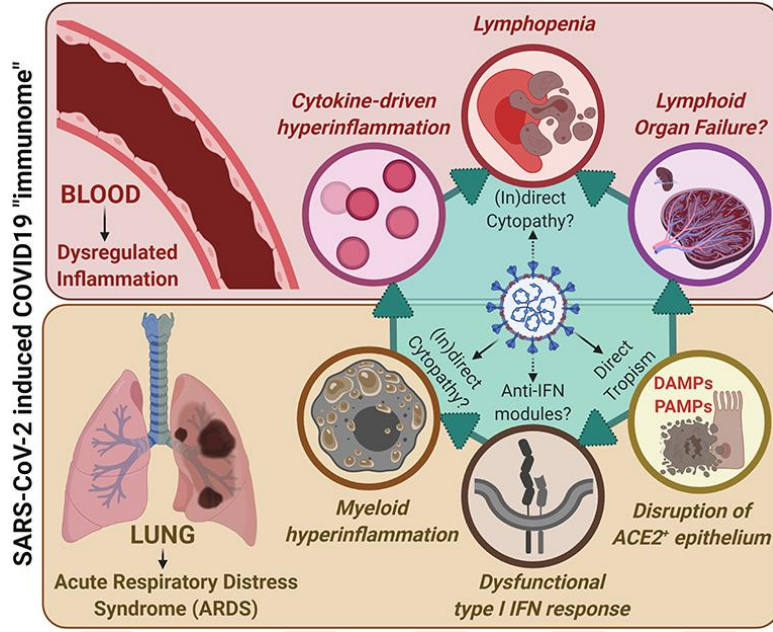
İmmun yanıt ise, SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonraki ilk birkaç gün içinde, patojen tanıma reseptörleri ile toll-like reseptörlerin (TLR 3, 7 ve 8) aktive olması, interferon (tip I ve III interferonlar) transkripsiyonun artması ve lökositlerin toplanması ile olur (69). Adaptif bağışıklık sistemi ile ilgili olarak, Th1 / Th17 yanıtının aktivasyonu inflamasyona katkıda bulunurken, B lenfositler tarafından spesifik antikorlar da virüsü nötrale etmeye çalışır. IgM ve IgG antikorları, ilk semptom başlangıcından sonraki dördüncü gün gibi erken bir zamanda bile pozitif hale gelmekte ve ikinci ve üçüncü haftada daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır (70). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda yeterli antikor üretilememesine bağlı olarak COVID-19 ağır seyretmekte kanser ve diğer immünsupresif durumlar COVID-19 için kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Öte yandan, SARS-CoV-2’de yetersiz immün yanıt kadar immün yanıtın aşırı olması da ölümcül olabilmektedir. Ölen hastaların iyileşmiş hastalara kıyasla daha hızlı zirve antikor anti-spike tepkileri geliştirdiği tespit edilmiştir. Bu nedenle, ölümlerin bir kısmından immünopatolojik akciğer hasarının sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Ağır hastalarda, lenfopeni ve yüksek inflamatuvar sitokin düzeyleri (IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, TNF- α , G-CSF, IP-10, MCP-1 ve MIP-1 α) ile interstisyel pnömoni bulguları sıktır. Bu durum makrofaj ve monosit hiperaktivasyonunun sonucudur. Masif sitokin salınımı solunum yetmezliği ve ARDS’nin indüksiyonunda önemli rol oynamaktadır. Sitokin fırtınasının hastalık patogenezindeki yeri anlaşıldıkça, tedavide bu kaotik immün yanıtı baskılamaya yönelik tedaviler gündeme gelmiş ve bu tedavilerin özellikle ağır olgularda etkinliğini destekleyen çalışma sonuçları da umut verici olmuştur.

2.2.3.2. Patoloji

Hastalığın patofizyolojisinin aydınlatılmasında histopatolojik incelemenin önemi büyüktür. COVID-19’ un akciğer dokusunda neden olduğu histopatolojik değişikliklere dair veriler ilk kez COVID-19’dan ölen 50 yaşındaki bir erkekte yapılan otopsi çalışmasından elde edildi. Daha sonra yapılan pek çok patolojik değerlendirmede saptanan başlıca otopsi bulguları, alveolar epitel hücrelerinde yaralanma, hyalin membran oluşumu ve yaygın alveolar hasarla uyumlu tip II pnömosit hiperplazisi oldu (71). Alveoler boşlukta biriken ekstraselüler matriks ve fibrin ürünlerinin konsolidasyona neden olduğu görüldü. Küçük damarlarda fibrinoid nekrozlar ve ilişkili mikrovasküler trombozlar da tedavide antikoagulan kullanımına öncülük yaptı (72-74). SARS-CoV-2 enfeksiyonunda, zaman zaman intraalveolar nötrofilik inflamasyon da görülmekte, ancak bu durum daha çok sekonder bakteriyel pnömoni lehine değerlendirilmektedir.



Şekil 11: COVID-19 Patofizyoloji

2.2.3.3. Patofizyoloji

ARDS, akut alveolar-kapiller bariyer hasarının olduğu bir difüz inflamasyon durumudur. Vasküler geçirgenlik artar, gaz değişimi bozulur ve hipoksemi gelişir. Bu difüz inflamasyonun radyolojik bulgusu, bilateral diffüz radyopasite artışıdır. Ancak, hem hipoksemi hem de bilateral diffüz radyopasite artışı sol kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödem durumunda da olur. O nedenle ARDS tanısı için sol kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödemin dışlanması gerekir.

COVID-19 hastalarında gelişen ARDS tablosunun diğer nedenli ARDS'lerden ayrılan önemli bir özelliği akciğer kompliyansının daha iyi korunmuş olmasıdır. Yani hastalar hipoksemiktir ancak kolay ventile edilebilirler. Kan gaz analizinde çoğunlukla hipokapnik hipoksemi olmaktadır. Çoğunlukla takipne eşlik eder. Solunum sayısındaki artışın sebebi, J reseptörlerinin ve hipoksemiye duyarlı kemoreseptörlerin uyarılmasıdır. COVID-19' da ventilasyon ve perfüzyon bozulabilir. Alveollerin içini dolduran inflamatuvar hücreler ve interstisyel ödem ventilasyonu bozarken, difüz endotel hasarı ve pulmoner vasküler trombozisten ötürü de perfüzyon bozulabilmektedir. Ancak genel olarak, ventilasyon ve

perfüzyon korunmakta ve ciddi ventilasyon perfüzyon bozuklukları çok ağır olgularda görülmektedir.

2.2.4. COVID-19 Klinik Özellikleri

2.2.4.1. İnkübasyon süresi

İnkübasyon süresi değişmekle birlikte genellikle maruziyetten sonraki 14 gün içinde gerçekleşir ve vakaların çoğunda yaklaşık 4-5 gün olarak hesaplanmıştır (74-76). SARS-CoV-2 PCR pozitif olan 1099 hastada ortalama inkübasyon süresi 4 gün olarak bildirilmiştir (76). PCR ile tanısı kesinleşmiş 181 olguluk seride, olguların %2.5' inde semptomlar 2.2 günde gelişirken, %97.5'inde ortalama 11.5 günde gelişmiş ve ortalama inkübasyon süresi 5.1 gün bulunmuştur (77). Başka bir çalışmada, Vuhan' da bulunmuş ya da orada ikamet etmiş ve Vuhan' dan ayrıldıktan sonra COVID-19 teşhisi konmuş 1084 hastadan alınan veriler ile kuluçka süresi tahmin edilmeye çalışılmış ve ortalama inkübasyon süresi 7.8 gün bulunmuş ve vakaların %5-10'unda maruziyetten 14 gün ve daha sonrasında semptomların ortaya çıktığı saptanmıştır (78). İleri sürülen inkübasyon süreleri arasındaki farklılıkların, maruziyet değerlendirme yöntemi ve tahmini için kullanılan hesaplamalar arasındaki farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

2.2.4.2. Başlangıç klinik özellikleri

Semptomatik COVID-19 hastaları arasında en sık semptomlar, öksürük, kas ve baş ağrısıdır. İshal, boğaz ağrısı, koku ve tat anormallikleri tanımlanan diğer semptomlardır. COVID-19' a spesifik ne bir semptom ne de bir bulgu tanımlanmamıştır (79). Tat ve koku bozuklukları COVID-19 da sıkça görülmesine karşın, bu semptomlar da COVID-19' a spesifik değildir ve diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarında da görülebilirler. Ancak, başlangıç semptomlarından 1 hafta sonra gelişen nefes darlığının COVID-19' a bağlı olma olasılığı yüksektir.

Ateş, kas/eklem ağrıları, öksürük ve boğaz ağrısı gibi bulguları olup solunum sıkıntısı olmayan (solunum sayısı<24, SpO2>%93 oda havasında) ve akciğer filmi ve/veya akciğer tomografisi normal olan hastalar komplike olmamış hasta olarak değerlendirilirler. Hastaların çoğu bu grupta hastalık süreçlerini tamamlar ve iyileşirler.

Pnömoni, en sık ciddi enfeksiyon bulgusudur ve ateş, öksürük, nefes darlığı, ve akciğer radyolojisinde bilateral infiltrasyonla karakterizedir. Başlangıçta ciddi semptomları olmayan hastaların bir kısmı 1 hafta içinde progresyon gösterebilmekte, komplike olmakta ve pnömoni gelişebilmektedir. Semptomdan pnömoni gelişinceye kadar geçen ortalama süre 5 gündür. Ancak pnömonisi olan hastalarında bir kısmı asemptomatik seyredebilmektedir. Asemptomatik, temaslı taramasında COVID-19 PCR pozitif olup, tomografide COVID-19 pnömonisi ile uyumlu bulguları olan olgular bulunmaktadır. Semptomatik ve hafif klinik seyirli olan hastaların solunumsal semptomları ise 7-10 gün içerisinde gerilemektedir.

COVID-19 pnömonisi gelişen hastalarda en sık görülen komplikasyonlar akut hipoksemik solunum yetmezliği ve ARDS' dir. Semptomdan şiddetli hipoksemiye ve yoğun bakım ihtiyacı gelişene kadar geçen süre ortalama 7-12 gündür. Solunum sayısı>30/dk veya SpO2 <%90 olan hastalar ağır pnömoni olgusu olarak tanımlanırlar. COVID-19 pnömonisinde hipoksemi genellikle normokapniktir ancak bazen şiddetli hiperkapni de olabilmektedir. Yaşlı hastalarda ise hipoksemiye kemoreseptörlerin duyarlılığının azalmış olması nedeniyle yanıt olarak hiperventilasyon gelişmeyebilmekte, hasta yoğun solunum çabası göstermemesine karşın hipoksemik olabilmektedir. O nedenle özellikle yaşlı hastaların solunum sayısına bakılmaksızın SpO2 düzeyleri değerlendirilmelidir.

2.2.5. Laboratuvar Bulguları

Hastaneye yatan hastalardaki sık laboratuvar bulguları, lenfopeni, yükselmiş transaminazlar, yüksek LDH ve inflamasyon belirteçleri (ferritin, C-reaktif protein, Eritrosit sedimentasyon hızı) ve anormal koagülasyon testleridir (76, 80, 81).

Total lökosit sayısı değişkenlik gösterse de, lenfopeni sıkça görülen bir bulgudur (80, 82, 83) Lenfopeninin başlıca sebebi, SARS-CoV-2'nin lenfosit yüzeyindeki ACE2 reseptörüne bağlanarak lenfositleri enfekte edip hücre lizisine neden olmasıdır. Bunu yanı sıra, virüsün timüs, dalak gibi lenfatik sistemle ilişkili organlara saldırması ile bu organlarda gelişen disfonksiyon da lenfopenide etkilidir. Ek olarak, laktik asidoza bağlı lenfosit proliferasyonunun baskılanmasının ve sitokin fırtınasının neden olduğu artmış lenfosit apoptozunun da lenfopeni gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.

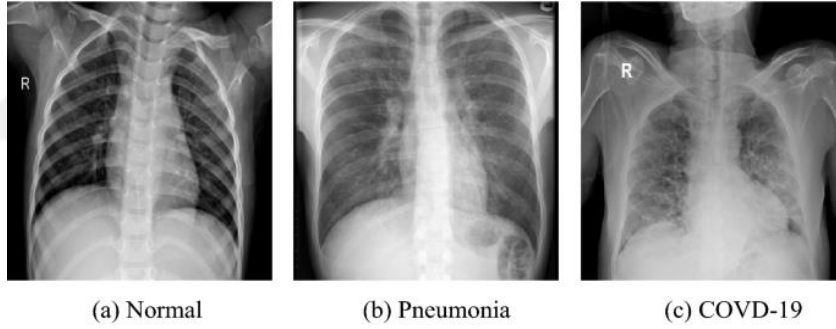
D-dimer, çapraz fibrin bağlarının plazmin tarafından parçalanması sonucu dolaşıma salınan bir fibrin yıkım ürünüdür. Yüksek plazma D-dimer konsantrasyonları, yeni veya devam eden intravasküler koagülasyon ve fibrinolizi gösterir (84). Daha önce yüksek D-dimer'in COVID-19 nedeni ile ölen hastalarda daha yaygın olduğu saptanmış ve artan hastane içi ölüm oranları D-dimer $>1 \mu\text{g} / \text{ml}$ olması ile ilişkilendirilmiştir (85, 86). D-dimer venöz tromboz veya dissemine intravasküler koagulopati (DIC) olmadan da primer enfeksiyonla ilişkili olarak artar, ancak bu artış bahsi geçen iki komplikasyonda çok daha belirgin olmaktadır. Trombositopeni, uzamış PT, aPTT, fibrin yıkım ürünleri ve fibrinojen artışı halinde DIC' ten şüphelenilmelidir.

Prokalsitonin, COVID-19 pnömonisinde sekonder bakteriyel enfeksiyonların saptanmasında kullanılabilir. Viral enfeksiyonlarda prokalsitonin artışı beklenmez, çünkü viral enfeksiyonlarda salınan interferon (INF)- γ , prokalsitonin sentezini engeller. Bu nedenle SARS-CoV-2 enfeksiyonunda da prokalsitonin düzeyinin artışı beklenmemektedir. Hastanede yatan COVID-19 hastalarında da çoğunlukla prokalsitoninin normal olduğu görülmektedir. Ancak özellikle yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda prokalsitoninin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durumun sekonder bakteriyel enfeksiyondan mı yoksa nonbakteriyel inflamasyondan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Bir metaanalizde, seri prokalsitonin ölçümünün daha şiddetli bir hastalık formuna doğru evrimi tahmin etmede rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (87). COVID-19 PCR pozitif çocuklarda bakteriyel koenfeksiyon için en uygun cut-off prokalsitonin değerinin 1.4 ng/mL olduğu bildirilmiştir (88) .

2.2.6. Radyoloji

2.2.6.1. Akciğer grafisi

Akciğer grafisi hastalığın erken evresinde veya hafif hastalık durumunda normal olabilmektedir. Daha önce yapılmış bir çalışmada COVID-19 hastalarının %20'inde hastalığın herhangi bir evresinde akciğer grafisinde hiçbir anormallik olmadığı saptanmıştır (89). En sık rastlanan akciğer grafi bulgusu, bilateral alt zonlarda dominant radyoopasite artışıdır. Akciğer grafi bulguları hastalık seyrinde progresyon gösterebilmekte ve ortalama semptomların başlangıcından sonraki 10-12. günde zirve yapmaktadır. Spontan pnömotoraks veya pnömomediastinum olguları bildirilmiştir (90, 91) ancak bu komplikasyon neyse ki çok sık görülmemektedir. Yetmiş bin olgunun geriye dönük incelemesinde spontan pnömotoraks sadece 40 olguda saptanmış ve sıklık %0.56 olarak bildirilmiştir (91).

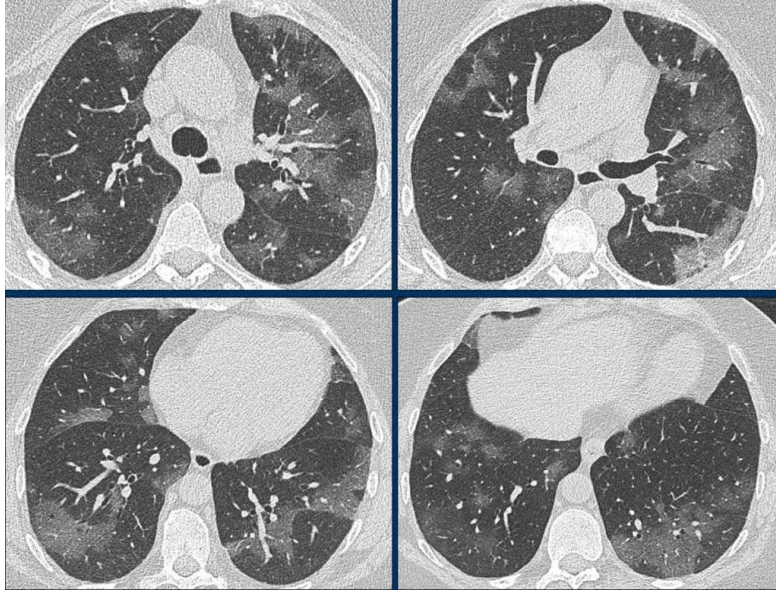


Şekil 12: PAAG normal (a), pnömoni (b), COVID-19 infiltrasyonu (c)

2.2.6.2. Toraks tomografisi / Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi

Toraks tomografisi, COVID-19 pnömoni bulgularını tespit etmek için akciğer grafisinden daha duyarlıdır. Ancak pek çok otör ve radyoloji dernekleri COVID-19' da tanı ya da dışlamak amaçlı rutin tomografi taramasının uygun olmadığını, tomografinin sadece hastaneye yatırılan COVID-19 hastalarında hastanın yönetimine bir etkisi olacaksa düşünülmesi gerektiğini bildirmiştir (92). Öteyandan tek başına toraks tomografisi ne tanı koymak ne de dışlamak için yeterli değildir. Çünkü COVID-19 için tipik bulgular başka herhangi bir viral pnömonide

de olabilmektedir. Öte yandan, atipik bulgulara rağmen de COVID-19 PCR pozitif çıkabilmektedir. O nedenle radyolojik bulguların klinik, laboratuvar bulguları ve hatta COVID-19 PCR ile kombine değerlendirilmesi gerekmektedir. Tipik tomografi bulgusu alt loblarda baskın, bilateral, periferik ve subplevral yerleşimli buzlu cam opasitesidir. Diğer tanımlanan tomografi bulguları ise, konsolidasyon, buzlu cam ve konsolidasyon birlikteliği, çılgın kaldırım paterni, interstisyel kalınlık artışı (retiküler patern)dır. Ters halo bulgusu olabilir. Plevral efüzyon ve lenfadenopati ise çok daha az sıklıkla rastlanılan bulgulardır. Tomografi bulguları ortak bir dil oluşturulabilmesi adına tipik, belirsiz ve atipik bulgular adı altında gruplanabilir (92). Buna göre, periferik, bilateral konsolidasyonun veya çılgın kaldırım paterninin de eşlik edebileceği buzlu cam görünümü tipik olarak adlandırılmaktadır. Buzlu cam multifokal ve yuvarlak morfolojide de olabilir. Ayrıca hastalığın daha ileri dönemlerinde saptanan başta ters halo bulgusu ve diğer organize pnömoni bulguları da tipik bulgular arasındadır.



Şekil 13: COVID-19' a bağlı Toraks BT' de buzlu cam alanları

Radyolojik iyileşmenin, klinik iyileşmeden çok daha sonra olacağı unutulmamalıdır. Radyolojik düzelme için aylar gerekebilir (93). İlk 6 ay içinde saptanan atelektaziler, traksiyon bronşektazileri, retiküler paternler ise gerçek sekel

fibrotik değişiklikler olmayabilir ve bunların bir kısmının daha sonraki süreçte düzelebileceği öngörülmektedir.

2.2.6.3. Akciğer ultrasonu

COVID-19 şüpheli olguda diğer radyolojik tetkikleri yapabilme durumunun olmadığı hallerde akciğer ultrasonu fayda sağlayabilir. Akciğer ultrasonunda, plevra çizgisinde kalınlık artışı ya da çizginin kesilmesi, plevranın altında görülen dikey çizgilerin (B çizgisi) artışı, plevra komşuluğundaki konsolide alanlar ve hava bronkogramı bulgusu saptanabilir (94-96). Akciğer ultrasonunun COVID-19 tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğünü değerlendiren yeterli çalışma yoktur.

2.2.7. Tanı

COVID-19' un teşhisinde, hastanın hikayesi, klinik bulgular, radyolojik görüntülemeler, nükleik asit araştırılması ve serolojik testler kullanılmaktadır. Ayrıca tanıya yardımcı biyokimyasal testler de kullanılmaktadır. Şimdilik “Gerçek Zamanlı Ters Transkripsiyon Polimeraz Zincir Reaksiyonu Testi” (RT-PCR) altın standart olarak kabul edilen tanı yöntemidir (97).

2.2.7.1. PCR testi

Tanı için standart bir sürüntü çubuğu kullanılarak üst solunum yollarından sürüntü alınır. RT-PCR testinin duyarlılığı açısından nazofarinks ve orofarinks örnekleri kıyaslandığında nazofarinksten alınan örneklerinin daha yüksek düzeyde duyarlılığı olduğu görülmüştür (98).

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), virüse ait olan genomik yapının özgül dizilerinin saptanması temeline dayanır. PCR testinin SARS-CoV-2 dışında çapraz reaksiyonla başka bir virüsü tespit etmediği bilinmektedir ve bu nedenle özgülüğü yüksek bir testtir. Duyarlılığı için kesin bir oran verilememekle birlikte ortalama %63-78 arasında değiştii bildirilmiştir (99).

Virüs için pozitif COVID-19 PCR genellikle COVID-19 teşhisini doğrular ve ek test gerekli değildir. Sonuç negatifse büyük olasılıkla kişinin enfekte olmadığı

anlamına gelir. Ancak, klinik şüphe yüksekse testin tekrar edilmesi önerilir. Alt solunum yolu (ASY) enfeksiyonu olması halinde mümkünse testin ASY numunesi ile yapılması önerilir. Solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 RNA saptanabilir. Ancak uzamış PCR pozitifliği, bulaştırıcılık anlamına gelmemektedir (100).

Sonuç olarak; PCR testi COVID-19 tanısında ilk başvuru test olmakla beraber yanlış negatiflik oranları nedeniyle tek başına değerlendirilmemesi önerilmektedir. Hasta klinik bulgular, akciğer tomografisi, laboratuvar bulguları gibi diğer tüm verilerle birlikte incelenmelidir (107).

2.2.7.2. Antikor testlerinin kullanımı

Virüsa özgü antikorların saptanması, etkenle karşılaşmayı gösterir. Enfeksiyona karşı bir antikor yanıtın oluşması, konakçının immünesine bağlıdır ve belli bir sürenin geçmesi gerekir. Dolayısıyla bağışıklığın oluşmasında hastanın yaşı, beslenme durumu, hastalığın şiddeti, HIV gibi hastalıklar ve kullanılan bazı ilaçlar önemli olabilir. Bu doğal gecikmenin bir sonucu olarak, antikor testi akut bir hastalığın tanımlanmasında yararlı değildir. Virüsle karşılaşmış olan ve bu nedenle bağışıklık sahibi olabilecek kişilerin tanımlanmasında değerlidir ve klinik/radyolojik bulgulara sahip olup viral RNA negatif olan bireyleri, test etmek için kullanılabilir (98). Aşı çalışmalarında verilen yanıtı değerlendirmek amaçlı olarak da kullanılmaktadır (101).

2.2.7.3. COVID-19 antijen testlerinin kullanımı

COVID-19 için yapılan antijen testlerinde, virüsün proteinleri aranır, amplifikasyon yoktur, duyarlılık ve özgüllük viral RNA (PCR) testlerinden daha düşüktür. Antijen testleri içinde solunum yolu örnekleri gereklidir. Negatif olması enfeksiyonu dışlayamacağı için hastanın daha duyarlı bir test olan PCR yöntemi ile değerlendirilmesi gereklidir. PCR testine ulaşamayan veya hızlı bir ön değerlendirme gerektiren zaruri durumlarda kullanılabilir. Şu an kullanılan antijen testlerinin birçoğu virüsün nükleokapsid antijenini aramaktadır.

Tanı klinik şüphe halinde yapılacak laboratuvar ve radyolojik testler ile konulur. Benzer klinik bulgulara diğer enfeksiyonlarda da rastlandığı için semptom ve bulgular kesin tanı için tek başına yeterli değildir. Öte yandan radyolojik bulgular

da COVID-19' a spesifik değildir. On altı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, bilgisayarlı tomografinin yüksek duyarlılığa (% 91.9 [% 89.8 -%93.7]), ancak düşük özgüllüğe (% 25.1 [% 21.0 -% 29.5]) sahip olduğu görülmüştür. IgM ve IgG antikorlarının kombinasyonu ümit verici sonuçlar göstermektedir ancak hastalığın erken döneminde yanlış negatiflik oranı yüksektir.

Uygulama kolaylığı ve hızlı sonuç vermesi bakımından RT-PCR ile SARS-CoV-2 RNA'sının üst solunum yolu örneklerinden izole edilmesi (orofarengeal, nazofarengeal sürüntü) öncelikli tercih edilen tanısal yöntemdir. Üst solunum yolu sürüntülerinde pnömonili olgularda yanlış negatiflikler olabilir. Klinik şüphe halinde test tekrarlanmalı, gereklilik halinde trakeal aspirat veya balgam kullanılmalıdır. RT-PCR testleri rektal dışkı / sürüntü, idrar ve plazma örneklerinde de yapılabilir ancak duyarlılığı daha düşüktür (102) .

Bronkoalveolar lavaj ve trakeal aspirat örnekleri etkenin tespit edilmesi açısından en yüksek sensitiviteye sahiptir ancak sağlık çalışanlarının maruziyetini enaza indirmek için bronkoskopiden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Yeterli duyarlılık ve özgüllüğü elde etmek için farklı tanısal testlerin kombinasyonu kullanılabilir.

2.2.8. Tedavi

2.2.8.1. Remdesivir

Remdesivir bir RNA polimeraz inhibitörüdür ve çeşitli virüslarda (Ebola, SARS-CoV, MERS-CoV) etkinliği ortaya konmuştur. Remdesivirin hastaneye COVID-19 nedeniyle yatan hastalarda 5 günlük ve 10 günlük tedavinin plaseboya kıyasla, daha yüksek oranda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (103). Çift kör, randomize kontrollü çalışmada, remdesivirin, plaseboya göre, hastanede yatan ve alt solunum yollarını etkileyen COVID-19 hastalarında iyileşme süresini kısalttığı saptanmıştır (104) . Ocak 2020 ve Kasım 2020 tarihleri arasında yapılan çalışmaların metanalizinde ise remdesivir alan hastaların daha çok iyileşme gösterdikleri, daha yüksek oranda hastaneden taburcu oldukları görülmüş ancak

klirik iyileşmeye kadar geçen süre ve mortalite bakımından anlamlı bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (105) .

2.2.8.2. Favipiravir

İnfluenza tedavisi için bazı Asya lkelerinde ruhsatlı olarak kullanılan bir RNA polimeraz inhibitörüdür. Erken Rus ve Çin alışma sonuçlarına göre bazı faydalarının olduğu görülmüş ancak bazı çalışmalarda faydası ortaya konulamamıştır (106, 107). 1798 çalışma sonucunun değerlendirildiği metaanalizde ise, standart destek tedavisine göre, favipiravir kullanımının önemli klinik ve radyolojik iyileşmeye neden olduğu ancak, viral klirens ve oksijen desteği ihtiyaını etkilemediği bildirilmiştir (108)

2.2.8.3. Hidroksiklorokin

Hidroksiklorokin, 2002-2003 yıllarında yaşanmış SARS-CoV pandemisine karşı etkili olmasından yola çıkılarak SARS-CoV-2' e karşı da etkili olabileceği ileri srlmştir. Hidroksiklorokin, ACE-2 reseptörünün terminal glikolizasyonunu bozarak virüsün konakçı hücreye bağlanması engelleyebileceği, endozom ve lizozomların pH'sını arttırarak buralarda akümüle olmuş olan SARS-CoV virüsünün füzyonunu ve hücre içinde replikasyonunu nlemeyebileceği ve immunmodulator etkileri nedeniyle ağır hastalık gelişimini engelleyebileceği dşnlmştir. Ancak yapılan çalışmalarda, hidroksiklorokin tek başına mortalite üzerinde bir etkisi bulunmamış, azitromisin ile birlikte kullanımında mortalitenin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (109) . Açık bir yararının ortaya konulamaması ve potansiyel toksik etkileri nedeniyle COVID-19 tedavisinde kullanılmaması daha yaygın kabul grmştir.

2.2.8.4. Lopinavir/ ritonavir

Lopinavir/ ritonavir, HIV-1 proteaz inhibitörüdür. Daha nce SARS-CoV-1'i in vitro inhibe ettiği ve iki ilacın birbiri ile sinerjistik çalıştığı saptanmıştır.

Standart destek tedavisine kıyasla lopinavir / ritonavirin ağır hastalığa progresyon, mortalite ve 7-10. gündeki virolojik iyileşme üzerine etkisi olmazken hastanede kalış süresi ve virolojik iyileşmeye kadar ki süre açısından bazı faydalarının olduğu bildirilmiştir (110). Öte yandan başka bir çalışmada da COVID-PCR ile SARS-CoV-2 tanısı doğrulanmış toplam 199, hastanede yatan ağır COVID-19 hastasında standart bakıma üstün bulunmamıştır (111). Son olarak 12 çalışmanın metanalizinde, ağır ve kritik COVID-19 hastalarında lopinavir / ritonavirin sonuçları iyileştirmede faydalı olabileceği ancak eldeki kanıtların halakısıtlı olduğu bildirilmiştir (112).

2.2.8.5. Konvalesan plazma

COVID-19 geçirerek iyileşen hastaların kanından elde edilen antikorların kullanılmasıdır. 228 hastaya konvalesan plazma, 105 hastaya da plasebonun verildiği randomize kontrollü bir çalışmada, gruplar arasında klinik durum ve tüm nedenli mortalite bakımından fark olmadığı bildirilmiştir (113). Konvalesan plazma ile ilgili 2 randomize, 5 kohort çalışmanın metanalizinde düşük kanıt düzeyinde, mortaliteyi azalttığı, viral klirensi arttırdığı ve kliniği iyileştirdiği bildirilmiştir (114). Bir başka çalışmada da, hafif ve yaşlı COVID-19 hastalarında, erken (semptomların başlangıcından sonraki ilk 72 saat içinde) ve yüksek titreli (250 ml içinde SARS-CoV-2 ye karşı IgG titresini >1:1000) konvalesan plazma kullanımının hastalık ilerlemesini azalttığı bulunmuştur (115).

2.2.8.6. Kortikosteroidler

Özellikle kaynak eksikliği olan ülkelerde görülen vaka sayısında artış bilim insanlarını tüm dünyanın kolayca ulaşabileceği ortak bir ilaç üstünde durmaya yönlendirmiştir. Kortikosteroidler pandeminin başından beri hastalığın tedavisindeki potansiyel etkilerinin yanı sıra kolay ulaşılabilirliği ve ucuz olması nedeniyle tüm dünyanın ilgisini çekmiştir. Daha önce diğer nedenlerden kaynaklanan ARDS hastalarında da steroidler kullanılmış ancak etkili olduğuna dair net veriler elde edilememiştir.

COVID-19’ da steroidlerin, akciğerdeki inflamasyonu ve immün yanıtı baskılayabileceği düşünülürken, bir taraftan da patojen klirensini azaltılabileceği kaygısı taşınmaktaydı. Ancak bu süreçte, kortikosteroid kullanımının bazı COVID-19 hasta gruplarında etkili olabileceğine dair veriler elde edilmeye başlandı. Bunlardan en önemlisi RECOVERY çalışması idi. RECOVERY işbirliği grubunun yaptığı bu çalışmada, 10 gün, günde tek doz 6 mg deksametazon kullanan, hastanede yatan COVID-19 hastalarında 28 günlük mortalitenin, diğer standart tedavi alanlardan daha düşük olduğu bulundu (deksametazon grubunda %22.9, diğer grupta %25.7) (116). Yakın zamanda yayınlanan bir metanalizde, ağır COVID-19 hastalarında kullanılması faydalı olduğu, ancak kritik hastalarda sağ kalıma etkisinin düşük olduğu bildirilmiş ve oksijen ihtiyacı olmayan hastalarda kullanımından kaçınılması önerilmiştir (117).

2.2.8.9. Tocilizumab

Tocilizumab, IL-6 reseptörünü bloke eden bir insan monoklonal antikorudur ve hastalık modifiye edici olarak diğer sitokin salınım sendromlarında hali hazırda kullanılmaktadır. Ağır COVID-19 hastalarında sorunun, piroptosis (bir çeşit programlı hücre ölümü) ile tetiklenen bir immün sistem disregülasyonu olduğu düşünülmektedir. Piroptosis sırasında başta IL-6 olmak üzere pek çok proinflamatuvar sitokin ve kemokinler salınır. COVID-19’ da IL-6 seviyelerinin arttığının tespit edilmesi ve ağır COVID-19 hastalığının sitokin salınım sendromunun bir sonucu olduğunun anlaşılmasıyla, tocilizumabın COVID-19’da kullanılabileceği düşünülmüştür (118, 119). Randomize kontrollü bir çalışmada, tocilizumabın hastanede tedavi gören COVID-19 hastalarının mekanik ventilasyon ihtiyacını azalttığı ancak sağ kalımı etkilemediği bulunmuştur(119). REMAP-CAP araştırmacıları da başka bir IL-6 antagonisti olan sarilumab ile tocilizumab ve plaseboyu karşılaştırmış ve yoğun bakımda organ destek tedavisi alan COVID-19 hastalarında hem tocilizumab hem de sarilumab ile sağ kalım dahil sonuçların daha iyi olduğu bildirilmiştir (120). Tocilizumabın etki süresinin uzun olmasından dolayı, özellikle nazokomiyal enfeksiyon riski gelişebileceği

kaygısı taşınmaktadır ancak bu konuda yakın zamanda yapılan bir metanalizde de yan etki ve infeksiyon riskinin yüksek olmadığı bildirilmiştir (121).

2.2.8.10. Anakinra

Anakinra, rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Sitokin fırtınası halinde, kontrolsüz inflamasyon yanıtını baskılamak amacıyla kullanılabileceği düşünülmüştür. Ancak, çok merkezli bir çalışmada, anakinra verilen 59 hafif-orta COVID-19 pnömonili hastada kliniği iyileştirmedeği görülmüş ve daha ağır COVID-19 hastalarında çalışılması önerilmiştir(122) . Hiperinflamasyonu olan 120 COVID-19 hastası ile yapılan çalışmada, metilprednizolon ile birlikte anakinra verilmesinin mortaliteyi anlamlı düşürdüğü bulunmuştur(123) . Yine ağır COVID-19 pnömonili 69 hastanın incelendiği bir çalışmada, anakinranın hastane ölümlerini etkilemediği ancak oksijen destek ihtiyacını anlamlı kısalttığı bulunmuştur(124) . 4 farklı gözlemsel çalışmanın metanalizinde ise, anakinra grubunda mortalitenin ve mekanik ventilasyon ihtiyacının kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu bildirilmiştir (125).

2.2.8.11. Baricitinib

Baricitinib, selektif bir Janus Kinase (JAK) 1 ve 2 inhibitörüdür. JAK 1 ve 2 inhibisyonu ile pek çok hücre içi sitokin sinyal yolağı (interlökin-1,6,10 ve γ ile granulosit-makrofaj colony stimulating faktör) inhibe edilmiş olur. SARS-CoV-2 ye karşı da etkili olduğu, hücre içine girişini engellediği ve lenfosit sayısını arttırdığı düşünülmektedir(126) . Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada remdesivire ek olarak baricitinib veya plasebo verilen ağır solunum yetmezliği olan COVID-19 hastalarında, baricitinibin güvenli ve tek başına remdesivire göre daha üstün olduğu, iyileşme süresini kısalttığı ve klinik durumda daha iyi bir düzelme sağladığı bulunmuştur. Çalışma her ne kadar mortaliteyi değerlendirmek üzere dizayn edilmemiş olsa da, sağ kalım oranı ve ölüme kadar geçensüre analizleri baricitinib-remdesivir kombinasyon tedavisi lehine olmuştur (126).

2.2.8.12. Antibiyotikler

Antibiyotikler COVID-19 tedavisi için etkisiz olsa da, COVID-19 şüphesi olan veya kanıtlanmış olan hastalara çeşitli nedenlerle reçete edildiği görülmektedir. COVID-19 hastalarının yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'üne antibiyotik verilmektedir. Bu kadar sık antibiyotik kullanımının çeşitli nedenleri vardır. İnfluenza pandemisinde ölümlerin çoğundan bakteriyel koenfeksiyonların sorumlu olduğu bilinmektedir. COVID-19 pandemisinde de benzer kaygılarla taşınmış ve bu kadar sık antibiyotik kullanılmasının nedenlerinden biri olmuştur. Diğer nedenler ise, hastaların çoğunda başvuru anı semptom ve laboratuvar bulguları ile bakteriyel koenfeksiyon dışlanamamış ve hastalığın seyri sırasında gelişebilecek sekonder bakteriyel enfeksiyon riski göze alınamamıştır. Ancak yapılan çalışmalar sonucunda bakteriyel koenfeksiyon oranının çok düşük olduğu tespit edilmiştir. Tahmin edilen bakteriyel koenfeksiyon oranı ortalama %8.6 kadardır. O nedenle COVID-19 hastalarında antibiyotik reçeteleme oranlarının ciddi şekilde düşürülmesi gereklidir. Kültür sonuçları ve prokalsitonin antibiyotik gerekliliği konusunda yardımcı olabilir. Klinik ve laboratuvar olarak arada kalınan durumlarda hasta ancak kanser hastası veya edinsel ya da konjenital immünyetmezlik olan bir hasta ise ampirik antibiyoterapi düşünülmesi önerilmektedir.

2.2.9. Prognoz ve Mortalite

11 farklı ülke/bölgeden, toplam 6.007 makale, 212 çalışmanın metanalizinde, COVID-19'un ağır hastalık yapma oranı %23, COVID-19'lu bir kişinin ölme ihtimali de %6 bulunmuştur (127). Mekanik ventilasyondaki COVID-19 hastalarında ölüm oranı %45-64' lere ulaşmaktadır (128). Pek çok çalışmada en önemli risk faktörü yaş olarak bulunmuş ve yaşla birlikte ölüm riskinin de arttığı bildirilmiştir (128).

Her yaş grubunda hipertansiyon ve diyabet fatal COVID-19 için risk faktörü olarak kabul görmektedir. Gençlerde kardiovasküler hastalık oranı yaşlılara göre daha düşük olmasına karşın, hipertansiyonu, diyabeti veya kardiyovasküler hastalığı

olan gençlerin mortalite riskinin, bu hastalıkları olmayan yaşlılardan daha fazla olduğu görülmüştür(129) .

İngiltere’ de hastane mortalitesinin ve ilişkili faktörlerin incelendiği bir çalışmada, ileri yaş, erkek cinsiyet, Asyalılarda ve orta-ağır karaciğer hastalarında ölüm riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (130). Asyalılarda ve erkeklerde daha mortal seyretmesinin ise ACE-2 reseptörü ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir.

Ağır COVID-19 hastalarının vücut kitle indekslerinin, ağır olmayanlarınkinden anlamlı yüksek bulunması üzerine, obezitenin COVID-19 ağırlığını arttırabileceği ileri sürülmüştür (131) . Hasta olup olmamakta obezite ile ilişkili olabilir.

219.543 denek ve 115.635 COVID-19 hastasından oluşan bir metaanalizde, obezite hastalarının SARS-CoV-2 test sonuçlarının pozitif olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Obezite hasta olup olmamak üzerinde etkili olduğu gibi hastalık ağırlığı üzerinde de etkilidir. Obez COVID-19 hastalarında hastaneye yatış, hastanede yatan obez COVID-19 hastalarında da yoğun bakım yatış, mekanik ventilasyon ve mortalite insidansları daha yüksek bulunmuştur (132).

Vitamin D eksikliğinin COVID-19 gelişiminde ve ağırlığında etkili olabileceği düşünülmektedir. Kötü prognozlu olan COVID-19 hastalarının vitamin D seviyelerinin iyi prognozlu olanlara göre anlamlı düşük olduğu bulunmuştur (133). 23 farklı çalışmanın meta analizinde, vitamin D eksikliği, COVID-19 ağırlığı ve mortalitesi ile ilişkili bulunmuştur (134) . Eksikliği ile ilgili veriler bu şekilde iken tedavi amaçlı vitamin D verilmesi hakkındaki tartışmalar devam etmektedir. Brezilya’da yapılmış bir çalışmada 240 COVID-19 hastasına tek doz vitamin D3 200.000 IU verilmiş ancak, kontrol grubuna göre, yüksek doz vitamin D replasmanının yoğun bakım ve mekanik ventilasyon ihtiyacını ve mortaliteyi etkilemediği saptanmıştır. COVID-19 hastalarında tedavi amaçlı, yüksek dozda D vitamini kullanımı ile ilgili, tercihen çift körleme ile iyi tasarlanmış ve yeterince güçlü randomize kontrollü çalışmalara (RCT’ler) acil ihtiyaç vardır.

2.2.10. Post COVID-19 Pulmoner Sekeller

Dünya çapında COVID-19' u atlatan, klinik olarak hastalık için negatif olarak test edildikten sonra uzun bir süre hastalığın semptomları ile savaşılmaya devam eden hasta sayısı giderek artmaktadır. Pandeminin diğer bir zorlu yüzü de hastalığın yorgunluk, vücut ağrılarından başlayıp akciğer fibrozisine kadar değişen sekel bulgularıdır.

ARDS sonrası pulmoner fibrozis iyi bilinen bir sekel bulgudur. ARDS'de gelişen diffüz alveolar hasarı takiben, hiyalin membranlı akut inflamatuvar eksüdatif başlangıç faz, organize faz ve fibrotik faz gelişir. COVID-19 hastalarında %40'ında ARDS gelişmekte bunların %20 'i şiddetli ARDS dir. Post COVID-19 pulmoner fibrozis için ana nedenin ARDS olup olmadığı kesin bilinmemektedir. COVID-19 kaynaklı ARDS, klasik ARDS' den farklı olduğu ve COVID-19' da asıl hasarlanan hücrelerin endotel değil alveolar epitel hücreleri olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle klasik ARDS'den daha fazla oranda sekel fibrotik değişikliklerin olması beklenmektedir. Erken dönem kontrol sonuçlarına göre hastaların $\frac{1}{3}$ ' ünden fazlasında fibrotik değişikliklerin var olduğu bildirilmektedir. Ancak fibrotik değişiklikler olarak tanımlanan bulguların bir kısmının geri dönebileceği örneğin traksiyon bronşektazilerinin bir kısmının 6 ay içinde düzelebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle radyolojik düzelmenin tamamlanması ve sekel olarak adlandırılması için 6-12 aylık bir süreye ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte post COVID-19 3 ve 6. ay, kontrol sonuçları da yavaş yavaş paylaşılmaya başlanmıştır.

3 aylık takipte, COVID-19 geçiren hastalarda yorgunluk ve dispnenin sebat ettiği, pulmoner fonksiyonlarında bozulma görüldüğü ve radyolojik anormalliklerin devam ettiği bildirilmiştir. Uzun dönem sonuçlar henüz net değildir. Başka bir çalışmada, 6. ay sonunda, halsizlik, kas güçsüzlüğü ve uyku bozukluğu semptomlarının ve anksiyete ve depresyonun hastalarda sebat ettiği görülmüştür. Özellikle aktif hastalık döneminde, ileri solunum desteği gerekli olan hastalarda, difüzyon kapasitesinin, hafif olgulara göre, belirgin düşük olduğu görülmüştür. Yine bu hastalarda 6. ay sonunda Bilgisayarlı Tomografi (BT) ' deki skorları da daha yüksek bulunmuştur. 3-6. Aylarda kontrol BT' deki en sık bulgular buzlu cam opasiteleri ve düzensiz çizgiler olmuştur. Bu radyolojik ve pulmoner difüzyon

anormalliklerinin tam düzelip düzelmeyeceği ileri takip çalışmaları ile değerlendirilmelidir (135).

2.2.11. Reenfeksiyon

Virüs biyolojik davranışı ve insan vücudunda nüks riski konusunda bilineler kesin olmamakla birlikte, çalışmalar küçük bir hasta grubunda asemptomatik COVID-19 enfeksiyonunu takiben virüs reaktivasyonu olabileceğini öne sürmektedir (78-80). SARS-CoV-2 reaktivasyonunda, immünobaskılayıcı tedavilerin, hastanın yaşının, cinsiyetinin, diyabet, kalp hastalığı, obezite, kanser gibi altta yatan hastalıkların ve virolojik faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir (136-138). Varisella-zoster gibi bazı virüsler, konakçı hücrelerde bir süre uykuda kalabilir, herhangi bir hastalığa neden olmaz ve sonra yeniden aktive olur ve hastalığa neden olur. Son kanıtlar, SARS-CoV-2'nin daha önce doğrulanmış COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda benzer davranışlar sergileyebileceğini ve yeniden aktive olabileceğini ve hastalığa ve kişiden kişiye bulaşmaya neden olabileceğini göstermektedir (139). SARS-CoV-2 genetik materyalini tespit eden testler çok hassastır; bununla birlikte, COVID-19'dan iyileşmiş hastalarda, virüs parçaları vücutta kalabilir ve test ile tespit edilebilir. Bu yeni bir enfeksiyon olarak düşünülmemelidir. Gerçek bir COVID-19 reenfeksiyonu demek için, yeni pozitif PCR sonucu, tekrar ortaya çıkan semptomlar olması ve bunun başlangıç enfeksiyonundan sonra olabilecek ve yaklaşık 90 gün olarak hesaplanan süreden daha sonra olması gerekir. Bu bakımdan, reenfeksiyonla ilgili toplam 15 çalışma verileri değerlendirilmiş ve bunların 90 günlük çerçeve içinde gözlenen ve uzun süren başlangıç enfeksiyonu olduğu yeniden enfeksiyon olmadığı tespit edilmiştir.

2.2.12. COVID-19 ve Pulmoner Tromboemboli

COVID-19'da venöz tromboemboli, miyokardiyal enfarktüs ve DIC' in daha sık olduğunun fark edilmesi üzerine sebeplerine yönelik araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmalara göre, COVID-19' da tromboz yatkınlığının multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Tromboz eğilimindeki faktörlerden biri immobilizasyondur. Her

şeyden önce başta solunum yolu hastalıkları olmak üzere herhangi bir nedenden dolayı hastaneye yatan tüm hastalarda venöz tromboemboli (VTE) riskinin arttığını ve profilaktik antikoagülan kullanımının VTE riskini azalttığını bilmekteyiz. Bu nedenle hiçbir ek risk faktörü olmasa bile sadece hastanede yatıyor olmasından dolayı tüm COVID-19 hastaları VTE profilaksisini hakeder. Ancak biliyoruz ki COVID-19'da trombotik olaylar sadece yatan hastalarda olmamaktadır. Bu durum immobilizasyon dışında başka faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir.

İmmobilizasyonun ötesinde, COVID-19'da virüs ile ilişkili özel tromboz yatkınlığı da söz konusudur. Virüsün neden olduğu sitokin-inflamatuar medyatörlerle ilişkili hiperkoaguable durumun, endotelyopatinin ve hipokseminin mikro ve makrotrombüs gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

D-dimer, koagülasyon sisteminin herhangi bir nedenle aktivasyonu ile çapraz bağlarla oluşan fibrin pıhtısının plazmin tarafından yıkılması sonucu oluşur yanibir fibrin yıkım ürünüdür. Özellikle yaşlı ve ağır seyreden COVID-19 hastalarında D-dimerin yüksek olduğu saptanmıştır. Normalde, herhangi bir enfeksiyonda D-dimer yükselebilir ancak COVID-19'da görülen yükseklikler çok daha belirgin olabilmektedir. 1099 hastanın laboratuvar verilerinin incelendiği bir çalışma da, hastaların %46'ında D-dimer $\geq 0.5\text{mg/L}$ bulunmuştur (76). Ağır hastaların ise %60'ında yüksek bulunmuş ve D-dimer ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Yaşamını kaybeden hastaların ortalama D-dimer değeri $2.12\text{ }\mu\text{g/mL}$, yaşayanların ise $0.61\text{ }\mu\text{g/mL}$ bulunmuştur (85). Bir başka çalışmada da yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların ortalama D-dimer seviyesi 2.4 mg/L , yoğun bakım ihtiyacı olmayanlarda ise 0.5 mg/L bulunmuştur ($p:0.0042$)(82). Bu verilere göre D-dimer ile hastalık ağırlığı ve hatta mortalite arasında ilişki bulunmaktadır.

Ancak D-dimeri yüksek tüm hastalara pulmoner BT anjiyo çekilmesi gerekli değildir. Hastalığın kendisi zaten D-dimer yüksekliği yapmaktadır. Ancak hastada parankim tutulumu ile orantısız hipoksemi veya akut sağ kalp yetmezliği veya derin ven trombozu bulgusu varsa bu durumda çekilebilir. Bu kararı verirken gereksiz endikasyonlardan kaçınmak diğer sağlık çalışanlarını ve hastaları bulaştan korumak adına gereklidir. Ayrıca kritik hastaları her zaman BT ye götürmek veya prone pozisyonunda BT çekmek pek mümkün olmamaktadır. Bu durumda alt

ekstremiteler venöz doppler ve ekokardiyografiden faydalanılabilir. BT anjiyo ile değerlendirilemeyen hastalarda D-dimerin tanısal duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmış, bir çalışmada D-dimer>2660 µg/L olmasının pulmoner tromboemboli (PTE) tanısındaki duyarlılığı %100, özgüllüğü %67 olarak hesaplanmış (140). Bir başka çalışmada ise, heparin kullanımının mortalite üzerine etkisi incelenmiş ve profilaktik heparin kullanımının sadece sepsis induced coagulopati (SIC) >4 veya D-dimer üst sınırın 6 katından fazla olanlarda mortaliteyi anlamlı düşürdüğü tespit edilmiştir (85).

PTE profilaksisinde unfraksiyone heparine (UFH) göre düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımı tercih edilmektedir. UFH günde 2-3 kez uygulanması gerekli olduğu için sağlık hizmeti sunucularının daha fazla temas etmelerine neden olmaktadır. Ayrıca şiddetli COVID-19 hastalarında düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)'in sitokin fırtınasını hafifletebileceği ileri sürülmektedir. DMAH'ın, IL-6 seviyesini ve salınımını azaltarak lenfosit artışı ve sitokin fırtınasında hafiflemeye yol açtığı düşünülmektedir. Eğer farmakolojik tedavi kontrendike ise, mekanik VTE profilaksisi (aralıklı pnömatik kompresyon) uygulanabilir. Ayaktan hastada PTE profilaksisi; karantinada tutulan hafif COVID-19 hastalarına hareket önerilmelidir. Altta komorbiditesi olan veya immobil hastalarda profilaksi verilebilir. Hareketsiz olan, daha önce VTE geçirmiş olan, aktif kanseri olanlarda net olmasa da genellikle profilaksi önerilmektedir.

Taburculuk sonrası düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ya da yeni oral antikoagülan ilaçlar ile profilaksiye devam etmek VTE açısından koruyucudur ancak beraberinde bir miktar kanama riskini de getirir. Özellikle azalmış mobilitesi olan, aktif kanseri olan, D-dimer üstsınırın 2 katından fazla olan ve artmış kanama riski olmayan hastalarda 45 güne kadar uzamış profilaksi verilebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması ve Veri Toplama

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği'nde 2011 ve 2022 yılları arasında LVAD operasyonu 102 hasta ile başladı. 1 hastanın 18 yaşından küçük olması, 9 hastanın da COVID-19 pandemisinden önce ex olması veya takip verilerine ulaşamaması nedeni çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 92 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Elektronik tıbbi kayıtlar kullanılarak hasta demografik bilgileri, klinik özellikler, laboratuvar, yönetim ve sonuçlar çıkarıldı. Takip verileri 12 Mart 2023'e kadar toplandı. Bu hastaların Türkiye'de ilk COVID-19 vakasının görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020'den itibaren COVID-19 'u saptamak amacıyla yapılan reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) testleri tarandı ve test sonuçları kayıt edildi. Tüm SARS-CoV-2 testleri, nazofaringeal sürüntü yoluyla örnek toplandıktan sonra reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) testleriydi. COVID-19 PCR pozitif olan hastaların COVID-19 enfeksiyonu süresince başvuru semptomları (öksürük, balgam, nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ağrısı, koku kaybı ve diğer semptomlar) radyolojik bulguları (Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografideki bulgular), COVID-19 enfeksiyonu süresince verilen tedaviler (antiviral, antibakteriyal, steroid ve diğer tedaviler), hospitalizasyon durumları (ayaktan takip, servis ve yoğun bakım ünitesi yatışı) incelendi.

Çalışmamızda Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Hasta Veri Sistemi (MİA-MED) ve E-nabız verileri üzerinden alınan bilgilerinin retrospektif olarak incelenmesi ve çalışmamız kapsamında LVAD'lı olgulara ait izlem verilerinin kaydedilmesi planlanmıştır. Bu veriler şu şekilde sıralanabilir;

- Yaş
- Cinsiyet
- Vücut kitle indeksi (BMI)
- LVAD endikasyonu
- LVAD takılma tarihi
- Sigara öyküsü

- Eşlik eden hastalıkların varlığı (Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus, Serebrovasküler Hastalık, KOAH ve diğer ek hastalıklar)
- Kullanılan ilaçlar
- COVID-19 süresince semptomlar (öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi ve diğer semptomlar)
- COVID-19 süresinde radyolojik bulgular (PAAG de normal, infiltratif özellikte veya BT Toraks'ta normal, infiltratif özellikler ve diğerleri)
- COVID-19 süresince vital bulgular (Ateş, nabız, saturasyon ve diğerleri)
- COVID-19 tedavisi süresince uygulanan tedaviler (favipravir, remdesivir, steroid ve diğer tedaviler)
- COVID- 19 süresince hastanede yatış (servis ve yoğun bakım ünitesi) veya ayaktan takip durumları
- COVID-19 süresince , erken dönemde ve geç dönemde mortalite durumları (erken dönemde mortalite COVID-19 enfeksiyonu iyileşmesini takiben ilk 1 yıl içerisinde gerçekleşen ölüm olarak tanımlanmıştır.).

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kuralları

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniğinde LVAD operasyonu yapılmış olması
- 18 yaşından büyük olması

3.3. Çalışmadan Çıkarılma Kuralları

- Sebebi bilinmeyen şekilde takipten çıkan hastalar
- COVID-19 pandemisinden önce ex olan hastalar

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 23.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde değerler, sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. Parametrik test varsayımlarının

sağlandığı durumlarda iki bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında T Testi, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Sol ventrikül destek cihaz operasyonu yapılan toplam 92 hastanın yıllara göre dağılımı Tablo 1’de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Yıllara Göre Sol Ventrikül Destek Cihaz Operasyonu Sayıları

Yıl	N	%
2012	2	2,2
2013	5	5,4
2014	3	3,3
2015	3	3,3
2016	5	5,4
2017	8	8,7
2018	14	15,2
2019	3	3,3
2020	29	31,5
2021	17	18,5
2022	3	3,3
Toplam	92	100,0

Tablo 4.1. ‘de çalışmamızı kapsayan sürede LVAD işlemi yapılan hastaların yıllara göre dağılımı verilmiştir. Tüm hastalara yapılan LVAD’ ın türü Heartmate II’ dir. Bu tabloya göre 2020 yılında COVID-19 pandemisine rağmen incelenen yıllara göre en fazla sayıda LVAD işlemi yapıldığı görülmektedir. 2020 yılında 29 hastaya LVAD takımı olup tüm hasta grubunun %31.5 ini oluşturmaktadır.

Çalışmamıza alınan 102 hastanın 10’u bilinmeyen sebeplerde takipten çıktıklarından istatistik hesaplamalarına dahil edilmemiştir. 92 hastanın ileri incelemesi yapılmıştır. Bu hastaların 11’inde (%12,0) COVID-19 PCR test sonucu pozitif, 59’unda (%64,1) test sonucu negatif iken 22 (%23,9) hastanın test sonucu bilinmemektedir. (Test sonucu bilinmeyen hastaların Mia-med ve E-nabız verileri COVID-19 PCR testi için incelenmiş ve herhangi bir test sonucuna ulaşamamıştır.)

92 hastanın 84’ ü (%91,3) erkek, 8 ‘i (%8.7) kadındır. 19 hasta (%20,7) ex olmuştur. Hastaların 54’ ünde (%58,7) KY+MI, 80’inde (%87,0) Hipertansiyon,

23' ünde (%25,0) Diyabet Mellitus, 6' sında (%6,5) SVO, 13' ünde (%14,1) KOAH, 5 'inde (%5,4) AF, 3 'ünde (%3,3) Obstruktif Uyku Apnesi mevcuttur. 33 hasta (%37,0) sigara kullanmaktadır. Tüm hastaların kilo ortalamaları 80,6±12,1 kg, boy ortalamaları 175,5±7,2 cm ve BMI ortalamaları ise 26,2±4,0'dır (Tablo 4.2.)

Tablo 4.2. Sosyo-Demografik Özellikler

Değişken		COVID-19 PCR (-)		COVID-19 PCR (+)		Bilinmeyen		Toplam	
		n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Cinsiyet	Kadın	6	10,2	0	0,0	2	9,1	8	8,7
	Erkek	53	89,8	11	100,0	20	90,9	84	91,3
Ex Olma Durumu	Ex	11	18,6	7	63,6	1	4,5	19	20,7
	Yaşıyor	48	81,4	4	36,4	21	95,5	73	79,3
İskemik Kardiyo Myopati	DKMP	11	18,6	1	9,1	5	22,7	17	18,5
	İKMP	9	15,3	3	27,3	3	13,6	15	16,3
	KY+MI	39	66,1	1	9,1	14	0,6	54	58,7
	ICD	0	0,0	1	9,1	0	0,0	1	1,1
	Yok	0	0,0	5	45,5	0	0,0	5	5,4
Hipertansiyon	Yok	4	6,8	7	63,6	1	4,5	12	13,0
	Var	55	93,2	4	36,4	21	95,5	80	87,0
Diyabet Mellitus	Yok	45	76,3	10	90,9	14	63,6	69	75,0
	Var	14	23,7	1	9,1	8	36,4	23	25,0
SVO	Yok	55	93,2	10	90,9	21	95,5	86	93,5
	Var	4	6,8	1	9,1	1	4,5	6	6,5
KOAH	Yok	51	86,4	11	100,0	17	77,3	79	85,9
	Var	8	13,6	0	0,0	5	22,7	13	14,1
AF	Yok	58	98,3	9	81,8	20	90,9	87	94,6
	Var	1	1,7	2	18,2	2	9,1	5	5,4
Obstruktif Uyku Apnesi	Yok	57	96,6	11	100,0	21	95,5	89	96,7
	Var	2	3,4	0	0,0	1	4,5	3	3,3
Sigara	Yok	40	67,8	7	63,6	11	50,0	58	63,0
	Var	19	32,2	4	36,4	11	50,0	34	37,0
Kilo (kg)	Ort±SS (Min-Maks)	80,2±12,2 (52-115)		83,7±12,4 (68-100)		80,2±12,2 (56-100)		80,6±12,1 (52-115)	
Boy (cm)	Ort±SS (Min-Maks)	176,2±6,3 (155-187)		169,6±5,7 (160-180)		176,7±9,0 (156-190)		175,5±7,2 (155-190)	
BMI	Ort±SS (Min-Maks)	25,8±3,7 (18,0-35,5)		29,2±4,7 (23,5-39,1)		25,7±3,8 (19,6-32,9)		26,2±4,0 (18,0-39,1)	

Tablo 4.3. Hastaların Kullandığı İlaçlar

Değişken		COVID-19 PCR (-)		COVID-19 PCR (+)		Bilinmeyen		Toplam	
		n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
ACE İn.	Yok	6	10,2	0	0,0	3	13,6	9	9,8
	Var	53	89,8	11	100,0	19	86,4	83	90,2
B-Bloker	Yok	34	57,6	0	0,0	8	36,4	42	45,7
	Var	25	42,4	11	100,0	14	63,6	50	54,3
MC Resep	Yok	59	100,0	11	100,0	21	100,0	91	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
ASA	Yok	28	47,5	2	18,2	9	40,9	39	42,4
	Var	31	52,5	9	81,8	13	59,1	53	57,6
Warfarin Sodyum	Yok	1	1,7	0	0,0	2	9,1	3	3,3
	Var	58	98,3	11	100,0	20	90,9	89	96,7
Torasemid	Yok	39	66,1	9	81,8	17	77,3	65	70,7
	Var	20	33,9	2	18,2	5	22,7	27	29,3
Dipirimadol	Yok	53	89,8	9	81,8	21	95,5	83	90,2
	Var	6	10,2	2	18,2	1	4,5	9	9,8
Digoksin	Yok	49	83,1	11	100,0	18	81,8	78	84,8
	Var	10	16,9	0	0,0	4	18,2	14	15,2
Furosemid	Yok	56	94,9	11	100,0	22	100,0	89	96,7
	Var	3	5,1	0	0,0	0	0,0	3	3,3
İnsülin	Yok	57	96,6	11	100,0	19	86,4	87	94,6
	Var	2	3,4	0	0,0	3	13,6	5	5,4
Spironolakt on	Yok	56	94,9	11	100,0	21	95,5	88	95,7
	Var	3	5,1	0	0,0	1	4,5	4	4,3
Diğer İlaç	Yok	47	79,7	11	100,0	16	72,7	85	97,7
	Var	12	20,3	0	0,0	6	27,3	2	2,3
FD5İ	Yok	54	96,4	11	100,0	20	100,0	85	97,7
	Var	2	3,6	0	0,0	0	0,0	2	2,3
Statin	Yok	45	80,4	11	100,0	15	75,0	71	81,6
	Var	11	19,6	0	0,0	5	25,0	16	18,4

*Sütun yüzdesi.

Tüm hastaların 83' ü (%90,2) ACE İnhibitörü, 50' si (%54,3) B-Bloker, 53' ü (%57,6) Asetil Salisilik Asit (ASA) , 89' u (%96,7) Warfarin Sodyum, 27' si (%29,3) Torasemid, 9' u (%9,8) Dipirimadol, 14' ü (%15,2) Digoksin, 3 'ü (%3,3) Furosemid , 5'i (%5,4) İnsülin, 4 'ü (%4,3) Spironolakt on , %2,3'ü Diğer İlaçları kullanmaktadır. FD5İ kullanım sıklığı %2,3 ve Statin kullanan hasta sayısı ise 18' dir (%18,4). (Tablo 4.3.)

Tablo 4.4. COVID-19 Testi Pozitif Olan Hastaların COVID-19 Süresince Semptom Özellikleri

Değişken		n	%
Öksürük	Yok	4	36,4
	Var	7	63,6
Balgam	Yok	8	72,7
	Var	3	27,3
Nefes Darlığı	Yok	4	36,4
	Var	7	63,6
Hemoptizi	Yok	10	90,9
	Var	1	9,1
Göğüs Ağrısı	Yok	8	72,7
	Var	3	27,3
Ateş	Yok	4	36,4
	Var	7	63,6
Tat ve Koku	Yok	11	90,9
Kayıbı	Var	1	9,1
Kas Ağrısı	Yok	4	36,4
(Myalji)	Var	7	63,6
GIS	Yok	11	100
Semptomları	Var	0	-
PAAG	Bilateral İnfiltrasyon	6	54,5
	Eski Bulgu Sol Plevral Efüzyon	1	9,1
	Normal	4	36,4
Tedavi	Antiviral Almamış	6	54,5
	Antiviral Almamış, Ampirik Tazosin	1	9,1
	Antiviral Almamış, Prednol 60 Mg	1	9,1
	Favipravir 5 Gün	3	27,3
BT Toraks	Covid-19 Pnömonisi İle Uyumlu	4	36,4
	Normal	2	18,2
	Yok	5	45,4
SP02	Ort ± SS (Min-Maks)	93,0 ± 6,8 (75-98)	

Tablo 4.4 ‘te COVID-19 PCR pozitif hastaların başvuru anında pulmoner semptomları (öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi, ateş, koku ve tat kaybı, myalji) ve ileri tetkik amaçlı yapılan radyolojik görüntüleme özellikleri (PAAG de normal, unilateral infiltrasyon, bilateral infiltrasyon, pleval sıvı olarak, BT toraksta ise normal veya COVID-19 için tipik olan yaygın yamalı buzlu cam alanları) , hastaların başvuru anındaki Oksijen saturasyonları (SpO2) ,

ve aldıkları tedaviler açısından (antiviral ajan favipravir almış ve almamış olanlar, metilprednizolon ve Ampirik antibiyotik alanlar) incelenmiştir.

COVID-19 test sonucu pozitif olan hastaların başvuru sırasında 7' sinde (%63,6) öksürük, 3' ünde (%27,3) balgam, 7' sinde (%63,6) nefes darlığı ve 1'inde (%9,1) hemoptizi bulunmaktadır. Hastaların 11'inde (%100) de göğüs ağrısı mevcuttu. Radyolojik olarak incelendiklerinde 6 (%54,5) hastanın Postero-Anterior Akciğer Grafisi' (PAAG) de bilateral infiltrasyon mevcuttur. 4 (%36,4) hastanın PAAG ' sinde patoloji görülmemiştir. 4 (%36,4) hastanın BT Toraks'ı COVID-19 Pnömonisi ile uyumludur, yani bilateral yaygın yamalı buzlu cam alanları izlenmiştir. Hastaların 3'ü (%27.3) antiviral tedavi olarak favipravir , 6'sı (%54.5) favipravir' e ek olarak metilprednizolon almıştır. Covid test sonucu pozitif olan hastaların SP02 ortalaması $93,0 \pm 6,8$ 'dir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.5. COVID-19 PCR Pozitif Hastaların Hastanede Yatış ve Ayaktan Takip Durumu

COVID-19 Süresinde Takip Edildikleri Yer	Hasta Sayısı	n (%)
Ayaktan Takip	1	9
Servis Takibi	3	27.2
Yoğun Bakım Takibi	5	45.4
Servis ve Yoğun Bakım Takibi	2	18.1

11 COVID-19 PCR pozitif hastanın 10' u (%91) hospitalizde edilmiş ve bu hastaların 5' i (%50) yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.6. COVID-19 PCR Pozitif ve Negatif Hastaların Yaş ve Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	COVID-19 PCR Pozitif			COVID-19 PCR Negatif			p
	N	Ort.	SS	N	Ort.	SS	
Yaş	11	57,9	9,6	59	50,5	12,6	0,121
Kilo	11	83,7	12,4	59	80,2	12,2	0,383
Boy	11	169,6	5,7	59	176,2	6,3	0,002*
BMI	11	29,2	4,7	59	25,8	3,7	0,031*

*p<0,05.

COVID-19 PCR pozitif ve negatif hastalar arasında yaş ve kilo değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$), boy ve BMI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). COVID-19 PCR pozitif hastaların negatif hastalara göre boyları daha kısa iken, BMI değerleri ise daha yüksektir (Tablo 4.6.)

Tablo 4.7. COVID-19 PCR Pozitif ve Negatif Hastalara Ait Değişkenlerin Karşılaştırılması

Değişken		COVID-19 PCR Negatif		COVID-19 PCR Pozitif		Tüm Hastalar		p
		n	%*	n	%*	n	%*	
Cinsiyet	Kadın	6	10,2	0	0,0	6	8,6	0,269
	Erkek	53	89,8	11	100,0	64	91,4	
Ex Durumu	Ex	11	18,6	7	63,6	18	25,7	0,002**
	Yaşıyor	48	81,4	4	36,4	52	74,3	
Hipertansiyon	Yok	4	6,8	7	63,6	11	15,7	0,000**
	Var	55	93,2	4	36,4	59	84,3	
Diyabet Mellitus	Yok	45	76,3	10	90,9	55	78,6	0,277
	Var	14	23,7	1	9,1	15	21,4	
SVO	Yok	55	93,2	10	90,9	65	92,9	0,785
	Var	4	6,8	1	9,1	5	7,1	
KOAHA	Yok	51	86,4	11	100,0	62	88,6	0,194
	Var	8	13,6	0	0,0	8	11,4	
AF	Yok	58	98,3	9	81,8	67	95,7	0,013**
	Var	1	1,7	2	18,2	3	4,3	
Obstruktif Uyku Apnesi	Yok	57	96,6	11	100,0	68	97,1	0,536
	Var	2	3,4	0	0,0	2	2,9	
Sigara	Yok	40	67,8	7	63,6	47	67,1	0,787
	Var	19	32,2	4	36,4	23	32,9	

*Sütun yüzdesi. **p<0,05.

COVID-19 PCR pozitif ve negatif hastalar arasında cinsiyet, Diyabet Mellitus, SVO, KOAH ve Obstruktif Uyku Apnesi olma ile sigara kullanma

durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ($p>0,05$), Hipertansiyon, AF ve ex olma sıklıklarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). COVID-19 PCR pozitif hastaların negatif hastalara göre Hipertansiyon (sırasıyla %36,4'e karşı %93,2) olma sıklığı daha az iken, AF (sırasıyla %18,2'ye karşı %1,7) ve ex (sırasıyla %63,6'ya karşı %18,6) olma sıklıkları daha yüksektir (Tablo 4.7.)

Tablo 4.8. COVID PCR pozitif hastaların COVID-19 nedeniyle, COVID-19 sonrası erken dönemde ve geç dönemde ex olma durumları

Değişken	COVID-19 Sırasında Ex		COVID-19 Erken Dönem Ex		COVID-19 Geç Dönem Ex		COVID-19 Yaşayan		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
COVID-19 PCR Pozitif	4	36.3	3	27.4	0	0,0	4	36.3	11	100,0

COVID-19 PCR pozitif hastaların ex olma durumu incelendiğinde 11 COVID-19 PCR pozitif hastanın toplamı 7' sinin (%63.7) takip süresince ex olduğu görülmüştür. Bu hastaların 4' ü (%36.3) COVID-19 tanısı aldıktan sonra hastane yatışında ex olmuştur, 3 'ü (%27.4) ise COVID-19 sonrası erken dönemde ex olmuştur. Gereç ve yöntemde tarif ettiğimiz gibi erken dönem mortalite COVID-19 sonrası 1 yıl içerisinde herhangi bir sebeple gerçekleşen ölüm olarak tanımlanmıştır (Tablo 4.8.).

Tablo 4.9. COVID-19 PCR pozitif hastaların mortaliteyi etkileyen risk faktörleri

Değişken		COVID-19 PCR POZ EX		COVID-19 PCR POZ Erken Dönem Ex		COVID-19 PCR POZ Yaşayan		TÜM COVID-19 PCR POZ Hastalar	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Erkek	4	100,0	3	100,0	4	100,0	11	100,0
Hipertansiyon	Yok	1	25,0	2	66,6	4	100,0	7	63,6
	Var	3	75,0	1	33,3	0	0,0	4	36,4
Diyabet Mellitus	Yok	3	75,0	3	100,0	4	100,0	10	91,0
	Var	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	9,0
SVO	Yok	3	75,0	3	100,0	4	100,0	10	91,0
	Var	1	25,0	0	0,0	0	0,0	1	9,0
KOAHA	Yok	4	100,0	3	100,0	4	100,0	11	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
AF	Yok	2	50,0	3	100,0	4	100,0	9	81,8
	Var	2	50,0	0	0,0	0	0,0	2	18,2
Obstruktif Uyku Apnesi	Yok	4	100,0	3	100,0	4	100,0	11	100,0
	Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sigara	Yok	1	25,0	3	100,0	3	75,0	7	63,6
	Var	3	75,0	0	0,0	1	25,0	4	36,4

*Sütun yüzdesi

COVID-19 PCR Pozitif hastalarımızın 11'i (%100) erkek cinsiyetteydi. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ex olan hastalar incelendiğinde bu hastalarda en sık görülen komorbidite hipertansiyon idi. 4 hastanın 3' ünün (%75) hipertansiyon tanısı mevcuttu. Erken dönemde ex olan hastaların ise 1' inde (% 33,3) hipertansiyon mevcuttu, COVID-19 PCR pozitif yaşayan 4 hastanın hiçbirisinin hipertansiyon tanısı yoktu. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ex olan hastalarda bir diğer sık görülen komorbidite sigara kullanımı idi, 3 hastanın (%75) sigara kullanım öyküsü vardı. Erken dönemde ex olan hastalarda ise sigara kullanımı yoktu, COVID-19 PCR pozitif yaşayan hastaların 1'i (%25) sigara kullanıyordu. COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ex olan hastalarda hipertansiyon ve sigara kullanımından sonra görülen en sık komorbidite AF idi, 2 hastanın (%50) AF tanısı mevcuttu, erken dönemde ex olan ve yaşayan COVID-19 PCR pozitif hastalarda ise AF tanısı yoktu. COVID-19' a bağlı ex olan hastaların 1'inde (%25) SVO ve DM mevcuttu , COVID-19 PCR pozitif diğer hastalarda SVO ve DM tanısı yoktu. COVID-19 PCR pozitif hastaların hiçbirisi KOAH veya Obstruktif uyku apnesi tanısına sahip değildi. (Tablo 4.9.)

5. TARTIŞMA

2019 yılının sonlarında ortaya çıkan SARS-CoV-2 tüm dünyada milyonlarca kişinin ölümüne neden olmuştur. Aynı zamanda dünyadaki sağlık stratejileri ve ekonomi alt yapılarında da ciddi değişikliklere yol açmıştır. Bu pandemi dünya genelinde tüm insanları etkilemiştir. Ancak yapılan birçok araştırma ve çalışma göstermiştir ki COVID-19 ‘ a bağlı morbidite ve mortalite oranları sağlıklı ve hasta popülasyonda farklılık göstermiştir.

Hastanemiz Türkiye’ deki sayılı Mekanik Destek Cihazı yapılan seçkin merkezlerden biridir. 1998 yılından bu yana merkezimizde LVAD takılma işlemi gerçekleştirilmektedir. Sol ventrikül mekanik destek cihazları için kesin karar çok disiplinli uzman ekip tarafından verilmelidir. Yine bu ekibin kararıyla kalp nakli bekleme listesinde olup da kriterleri taşıyan hastalarda da kalp nakline köprüleme amacıyla cihaz düşünülebilir. Bu aşamada hastanın, takip eden Kardiyoloji uzmanı tarafından, klinik durumu çok bozulmadan kalp nakline veya mekanik destek cihazına yönlendirilmesi önem arz etmektedir. Çünkü, aksi durumda cerrahi risk çok artacaktır. Hastanın gecikmeksizin doğru zamanda bu tedavileri yapabilecek merkezlere yönlendirilmesi, iyi sonuçların alınabilmesi için çok önemli bir aşamadır. Tedavinin multidisipliner bir yaklaşım gerektirmesinden ötürü yıllık olgu sayısı yüksek tecrübeli ve bu konuda eğitim almış merkezlerde takılması gerekmektedir. Ayrıca daha sonraki tedavi basamaklarının planlanması ve hasta tedavisinin tamamlanabilmesi açısından çok önemlidir. Bütün bu basamaklarının hepsinin nizami yapılması sonucunda hasta LVAD şansını yakalamaktadır (150). Bu aşamaya kadar yaşanan en ufak bir aksaklık işlemin gerektiği hastaların bu şansını kaybetmesine neden olmaktadır. Bunun yanında Kalp yetmezlikli hastaların her yıl %10’ unda klinik durum son dönem kalp yetmezliğine ilerler. Terminal dönemlerdeki bu hastaların %50’si bir yıl içinde kaybedilir. Türkiye’de 800.000 kalp yetmezlikli hasta olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalardan 3000 tanesinde son dönem kalp yetmezliği kliniği mevcuttur. Türkiye’de her milyon nüfus için yapılan kalp transplantasyonu 2010 yılı için 1.1 iken İspanya’da 5.2, Almanya’da 4.8, İngiltere’de 2.0’dır. Dünyada kalp transplantasyonu ihtiyacı son 10 yılda %100 oranında artmasına rağmen donör sayısının bununla orantılı olarak artmaması

nedeniyle kalp bekleme listesindeki hasta sayısı giderek artmaktadır. Son evre kalp yetmezliğinde hastaların yarıdan fazlası tanı konduktan sonra 1 yıl içerisinde kaybedilirler (150). Sonuç olarak ülkemizde son dönem kalp yetersizliği hastasının 3000 civarında olması ve 800.000 kalp yetersizliği hastasının her yıl %10 unda terminal dönem kalp yetersizliği geliştiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda LVAD ile takip edilen hasta grubunun COVID-19'a yakalanma sıklığı, prognozu ve mortalitesi incelenmiştir. LVAD'lı hastaların sık hastane başvuru olması, destek tedavi gereksinimleri ve eklenen komorbiditeleri ve de bu sebeplerden ötürü sağlık sistemiyle sık temas ettikleri düşünülmüştür. Bu nedenle popülasyona göre artmış COVID-19 riski olduğu düşünülmüştür.

Ülkemizde çalışmamızın sonlandırıldığı tarih itibariyle COVID-19 a yakalanan toplam vaka sayısı 17.202.066 dır. COVID-19' a bağlı ölüm sayısı ise 102.174 olarak tespit edilmiştir. COVID-19 a bağlı ölüm oranı %0.59 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda COVID-19 PCR testi pozitif olan ve COVID-19 enfeksiyonu ile takip edilen 11 hastadan 7' si (%63.6) ex olmuştur. Bu hastaların 4' ü COVID-19 enfeksiyonunu takiben hastaneye yatış sonrasında ex olmuştur (%36.3). Yani genel popülasyondaki COVID-19 a bağlı mortaliteye kıyasla oldukça yüksek bir mortalite oranı vardır. Diğer 3 hasta COVID-19 enfeksiyonu takiben 2,3 ve 12. Aylarda ex olmuşlardır. Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu sonrası ilk 1 sene içinde olan ölümler erken mortalite olarak nitelendirilmiştir. Buna bağlı olarak COVID-19 pozitif hastaların ex durumları değerlendirildiğinde 4' ünün (%57) COVID-19 enfeksiyonu süresince, 3' ünün (%43) COVID-19 sonrası erken dönemde ex olduğu görülmüştür. COVID-19 sonrası geç dönemde ex olan hasta sayısı ise 0' dır (%0). Erken dönem ex olan hastaların biri COVID-19' u takiben 12. Ayda Serebrovasküler olaya sekonder kaybedilmiş, diğer 2 hasta ise bakteriyel pnömoni nedeni yoğun bakım sürecinin ardından ex olmuşlardır, bu 2 hastanın COVID-19 süresince BT toraks görüntülemesinde bilateral yaygın infiltrasyon, buzlu cam ve konsalide alanları mevcuttu. LVAD' lı hastalarda COVID-19 a bağlı ve erken dönemde bulduğumuz yüksek ölüm oranları literatür ile uyumlu idi. Zakrewski ve arkadaşlarının LVAD' lı hastalar üzerinde yaptığı çalışmada COVID-19' a yakalanlar arasında ölüm oranı %50 idi (141).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı ve Lancet’ te yayımlanan bir metaanalizde Ocak 2020'den 31 Aralık 2021'e kadar 191 ülke ve bölgede ve seçilen ülkeler için 252 yerel birimdeki COVID-19 pandemisinden kaynaklanan ölüm oranı incelenmek istenmiştir. Bu çalışmada Ocak 2020'den 31 Aralık 2021'e kadar 191 ülke ve bölgede ve seçilen ülkeler için 252 yerel birimdeki COVID-19 pandemisinden kaynaklanan ölüm oranını hesaplamışlardır. Bu çalışmaya alınan bölgelerde 5.940.000 kişi COVID-19 ‘a bağlı ölmüş, toplam ölüm sayısı 18.200.000 olup, COVID-19’ a bağlı ölüm oranı %39.2 saptanmıştır. Tüm popülasyonda COVID-19’ a bağlı ölüm oranı %3.07 bulunmuştur.(142). Bu oranlara bakılarak da çalışmamızdaki COVID-19’ a bağlı mortalite oranının ne kadar yüksek olduğu tespiti yapılabilir. COVID-19 PCR pozitif 11 hastanın ise 4’ ü (%36.3) COVID-19 enfeksiyonu sırasında ex olmuştur. Hastaların son dönem kalp yetersizliği ile takipli olması ve ek komorbiditeleri (HT, DM, SVO, KOAH) olması yüksek ölüm oranlarının sebebi olabilir.

Zakrzewski ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada LVAD ile takipli 28 hasta COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve bu hastalar istatistiksel olarak incelendiğinde 28 hastadan dokuzunun (%32) çalışma döneminde, beşinin (%18) COVID-19 nedeniyle hastaneye yatışları sırasında öldüğü tespit edilmiştir. İki hastanın ise (%7) pompa trombozu şüphesiyle başvurduğu görülmüştür. Bu çalışmada normal popülasyona göre COVID-19' lu LVAD hastalarında artmış morbidite ve mortalite riski olduğu görülmüştür (141). Bu çalışmanın da bizim çalışmamızla mortalite açısından korelasyon gösterdiği söylenebilir.

Birati ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmaya LVAD’lı ve COVID-19 pozitif olan 40 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalarda en yaygın başvuru semptomları arasında öksürük (%41), ateş ve yorgunluk (her ikisi de %38) görülmüş, tanı sırasında toplam %18'i asemptomatik seyretmiştir. Hastaların sadece %43'ü tüm hastalık seyri boyunca subjektif veya ölçülen ateş bildirmiş olup yarısından fazlasının (%60) hastaneye yatırılması gerekmiş ve 8 hasta (%20), uzun süreli hastanede yatışından sonra ex olmuştur(143) .

Bizim çalışmamızda da COVID-19 pozitif hastaların en sık başvuru semptomu öksürük (%63.6) idi. Hastaların %27,3’ünde balgam, %63,6’sında nefes darlığı ve %9,1’inde hemoptizi bulunmaktaydı. Hastaların 4’ü (%36.3) başvuru

sırasında pulmoner semptomu sahip değildi. Bizim çalışmamızda öksürük ile birlikte en sık semptom nefes darlığı idi, Literatür taramalarına göre normal popülasyonda semptomatik hastalarda nefes darlığı oranı %38 idi (144). Normal popülasyona göre nefes darlığının fazla bulunması bu hastaların kalp yetersizliği şikayetlerinin ile COVID-19 semptomlarını ağırlaştırabilmesine bağlanabilir. Aynı şekilde göğüs ağrısı semptomu da COVID-19 enfeksiyonu sırasında %10-15 (144) oranında görülürken bizim çalışma grubumuzda COVID-19 enfeksiyonu ile takipli hastaların %100'ünde görülmüştür. Bu durumu da kalp yetersizliğinin hali hazırda olan semptomlarının ağırlaştırılmasıyla açıklanabilir. Birati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastanede yatarak takip etme oranı %60 olup bizim çalışmamızda bu oran %63.5 olarak bulunmuştur.

John ve arkadaşlarının yaptığı bir incelemede mekanik dolaşım destekli intraaortik balon pompası, impella, ECMO ve LVAD'ı olan ve COVID-19 testi pozitif olan hastalar incelenmiş, 110 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların ortalama yaşı 60, %73 ü erkek olarak saptanmış. Hastaların çoğunun (%77.5) hastaneye yatış ihtiyacı gelişmiş ve mortalite %23.6 olarak hesaplanmıştır. Hastaların %43'ünde ek hastalık yoktu, ancak %71'inde ekokardiyografide anormal ventriküler fonksiyon vardı. (145) Bizim çalışmamızda yalnızca LVAD işlemi yapılan hastalar alınmıştır. COVID-19 pozitif hastaların %100'ü erkektir. Hastaların 11'i (%91) hastanede takip edilmiş ve 7'sinin (63.5) yoğun bakım ünitesinde takibi gerekmiştir. Çalışmamızda Birati ve arkadaşlarının çalışması ile John ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde hastane yatış oranı gözlenmiştir. Genel popülasyonda %5 ile %20 arası bir hospitalizasyon oranı mevcuttur. Hospitalize olan hastaların ise yaklaşık %5'inin Akut Solunum Yetmezliği ve ek komplikasyonlara sekonder yoğun bakıma sevkı gerekmektedir (144). Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da genel popülasyondaki COVID-19'a bağlı hospitalizasyonun üzerinde bir oranda hospitalizasyon gerektiği görülmektedir. Çoklu ilaç kullanımı, hayati bir organın tam olarak işlevini yerine getirememesi ve mekanik destekle sağlanan dolaşım sirkülasyonun yaratabileceği ek komplikasyonların yakın takibi, hastaların semptomlarının ve ajitasyonlarının fazla olması nedeniyle normal popülasyona göre daha yüksek bir hospitalizasyon oranının olması beklenen bir sonuçtur.

Kahraman ve arkadaşlarının yaptığı LVAD' lı COVID-19 PCR pozitif 20 hastayı içeren çalışma (18 erkek, 2 kadın; ort. yaş: 57,0±10,0; dağılım, 30-71) incelenmiştir. Her hasta için, hastaneye yatış varlığı, ev karantinası, akciğer hasarı varlığı, antiviral ilaç stratejisi, semptomatoloji ve COVID-19 sonrası komplikasyonlar dahil olmak üzere hastalıkla ilgili faktörler değerlendirilmiştir. Bu kohortta yedi hasta (%35 hasta) COVID-19'u takiben ölmüş, bu hastalar, COVID-19'u takiben subaraknoid kanama ve sağ kalp yetmezliği dahil olmak üzere çeşitli komplikasyonlar yaşamıştır. Üç hasta COVID-19 nedeniyle hastaneye kaldırıldı ve ilerleyici dekompanse olmuş ve ilk teşhisin ardından 14, 4 ve 7. Günlerde ölümle sonuçlanan süreç yaşamışlardır. Bu 3 hastanın COVID-19 enfeksiyonu sonrasında sekonder bakteriyel pnömoni gelişmiş, balgam kültürlerinde *Stenotrophomonas maltophilia* izole edilmiş , etkin antibiyoterapi başlanmasına rağmen 3 hasta da sepsis ile kaybedilmiştir. Hastanede yatmış olan diğer dört hasta, COVID-19 için ilk tedaviyi gördükten sonra taburcu edilmiş, ancak ölümle sonuçlanan farklı komplikasyonlar nedeniyle yeniden hastaneye kaldırılmıştır. Bir hasta, COVID-19' dan beş ay sonra acil servise subaraknoid kanama ve hidrocefali ile başvurmuş, yoğun bakımda takip edilmiş ve burada kademeli olarak dekompanse olup ve beş gün içinde ölmüştür. Bir hasta, COVID-19' dan dört ay sonra cihazda düşük akış alarmı ile başvurmuştur. Yorgunluk, halsizlik ve hiponatremi geliştirmiş ve yavaş yavaş böbreklerinin işlevini kaybetmiş ve yoğun bakımda 4 gün kaldıktan sonra kaybedilmiştir. Bir diğer hasta COVID-19' dan üç hafta sonra solunum problemleri ve halsizlik ile başvurmuş, yoğun bakımda takip edilmiş ve solunum durması sonucu hayatını kaybetmiştir (146). COVID-19 ve tromboembolik olay ile ilişkilendirilmesine rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da mortaliteye sebep olan bir tromboembolik olay yaşanmamıştır. Bu durum LVAD ile takipli hastaların pompa tıkanıklığı profilaksisi sebebiyle kullandığı antiplatelet ve antikoagülan kullanımı ile açıklanabilir. Yine bizim çalışmamızda COVID-19 pozitif olan hastaların 4'ü (%36,4) ilk yatışlarında ex olmuş , diğer 3 hasta da (%27,2) COVID-19 sonrası 1 yıl içerisinde ex olmuşlardır.

Iyengar ve arkadaşlarının yaptığı 11 merkezli çalışmada Kalp nakilli ve LVAD'lı hastalardan COVID-19 enfeksiyonu geçirenler incelenmiş ve BMI'in mortalite ve hastalık seyri ile ilgisi incelenmek istenmiştir. Hastalar BMI' lerine

göre obez ($BMI \geq 30$ k/m²) ve obez olmayan ($BMI < 30$ k/m²) şeklinde ayrılmıştır. Tüm merkezlerde 162 kalp nakli ve 81 LVAD hastası tespit edilmiş olup sırasıyla 54 (%33) ve 38 (%47) obez olarak gruplandırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre obez hastalar başvuruda daha fazla semptom gösterme eğilimindeydiler. Hastaneye yatış veya yoğun bakım ünitesine yatış oranlarında hiçbir fark kaydedilmemiştir. LVAD'leri olan obez hastaların mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. (%39'a karşı %8, $p < 0.05$). Böbrek yetmezliği veya sekonder enfeksiyon açısından hiçbir fark kaydedilmemiştir. Kalp nakli hastaları (%11 [obez] 'e karşı %16 [obez], $p = 0,628$) ve LVAD hastaları (%12'ye karşı %15, p) arasında mortalite benzer saptanmıştır. BMI, artan düzeltilmiş mortalite, yoğun bakım ünitesine yatış veya mekanik ventilasyon oranları ile ilişkili değil olarak hesaplanmıştır (tümü $p > 0.10$). Bu çalışmada obez olan ve obez olmayan hasta grubunun mortalite olarak farklılık göstermemesi , mekanik destek cihazı ve kalp naklinin obeziteden daha yüksek riskte mortalite riski oluşturmaya bağlanmıştır (147) . Bizim çalışmamızda COVID-19 PCR pozitif 11 hastanın BMI'i 29.2 k/m², COVID-19 PCR negatif hastaların BMI' i 25.8 k/m² olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak BMI ile COVID-19' a yakalanma oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.031$). Bizim çalışmamızda her ne kadar BMI yüksekliği ile COVID-19' a yakalanma durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olsa da ortalama BMI değeri olarak literatürde kabul edilen obez hasta grubu ($BMI \geq 30$ k/m²) olarak tanımlanamamaktadır. Çalışmamızda COVID-19 PCR pozitif 11 hastanın BMI ortalaması 29.2 k/m²' dir. Literatürle olan bu farklılık COVID-19 PCR pozitif hasta sayımızın az olması ile ilişkilendirilebilir.

Yonas ve arkadaşlarının hazırladığı metaanalizde Kalp yetersizliği olan hastalarda olmayanlara göre COVID-19' a bağlı daha fazla ölüm görüldüğü tespit edilmiştir. Buna sebep olarak da enfektif bir mikroorganizmanın myokard üzerinde yarattığı etki ve yüksek sistemik inflamatuvar yanıtın ek olarak böbrek hasarına yol açması olarak gösterilmiştir. Böbrek hasarı ile sodyum ve su metabolizmasındaki bozulmanın kalp yetersizliğini daha da ağırlaştırmasıyla mortalitenin artması ilişkilendirilebilir olarak yorumlanmıştır (148). Bu metaanalizde kalp yetersizliği 72.314 hasta incelenmiş ve mortalite oranı %10.5 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamıza oranla daha düşük bir mortalite görülmüştür. Kalp yetersizliğinin giriş

kısımında bahsettiğimiz gibi farklı evreleri vardır ve bizim hasta grubumuz bu evrelerdeki son dönem hastalardır. Çalışmamızdaki mortalite oranının kalp yetersizliği hastalarına göre yüksek olması buna bağlanabilir.

Mahamet ve arkadaşlarının yaptığı metaanalize 1.304.587 COVID-19 hastası ve 210.447 ölümü temsil eden toplam 186 çalışma dahil edilmiştir. Bu metaanalizde mutlak COVID-19 ölüm riski diyabet, hipertansiyon, obezite ve sigara için sırasıyla %14, %11, %12 ve %7 artmış olarak bulunmuştur (149). Bizim çalışmamızda COVID-19 PCR pozitif hastaların negatif hastalara göre Hipertansiyon (sırasıyla %36,4'e karşı %93,2) olma sıklığı daha az iken, AF (sırasıyla %18,2'ye karşı %1,7) ve ex (sırasıyla %63,6'ya karşı %18,6) olma sıklıkları daha yüksektir (Tablo 4.6.). Yine çalışmamızda COVID-19 PCR pozitif ve negatif hastalar arasında cinsiyet, Diyabet Mellitus, SVO, KOAH ve Obstruktif Uyku Apnesi olma ile sigara kullanma durumlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. (Tablo 4.6.).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız tek merkezli olarak yapılmış olup, tahminen 3000 civarı terminal dönem kalp yetersizliği hastası olması ve 800.000 Kalp yetersizliği hastasının her yıl %10' unda son dönem kalp yetersizliği geliştiği düşünüldüğünde LVAD işlemi gereken daha fazla sayıda hasta olması gerekirken 2012-2022 yılları arasında 102 hastaya LVAD takılmış olması sayı olarak çalışmamıza kısıtlılık getirmiş olabilir. Terminal dönem kalp yetersizliği gelişen hastaların %50' sinin 1 yıl içinde ex olması hasta sayısının az olmasını açıklayabilir. Bunun yanında COVID-19 pandemisinin ilk aylarında etkin tedavi yöntemleri ile belirli bir görüş mevcut değildi. Bizim COVID-19 PCR pozitif hastalarımızda görüldüğü gibi tedavi her hastaya ve döneme göre belirlenmiş olup tedavi yararlılığını ve etkinliğini anlamak açısından kısıtlı bir çalışma olarak görülebilir.

COVID-19 tüm dünyada tıbbın tüm basamaklarını etkileyerek sağlık stratejilerinde değişikliğe neden oldu. Hızlı bir ivme ile küreselleşen dünyada hızlıca ve tıbbi olarak hazırlıksız olarak bir pandemi ile karşılabileceğimizin farkındayız. Bununla beraber çocuk, genç, yaşlı viral etkenle karşılabilmekte ancak asıl hastalık yükünün sağlık personeli ve sağlık merkezlerine sık başvuran hastaları üzerinde toplandığını gördük. Kalp yetersizliği ve de özellikle son dönem kalp

yetersizliği hastaları da sık hastane başvurusu olan popölasyonu oluşturmaktadır. Bu grubun prognozu en kötü olan LVAD' lı hastalar da olası bir salgında bulaş açısından yüksek risk altındadır. Çalışmamızda nadir bir popölasyon ile ilgili edindiğimiz bir organı disfonksiyone olan hasta grubunun viral bir enfeksiyonda nasıl takip edileceği ile ilgili bilgiler verebilir. Çalışmamızda yüksek hastane, yoğun bakım ünitesi yatış oranları ve bununla korale mortalite oranları olası bir enfeksiyon durumunda bu hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini gösterebilir. Çalışmamızda COVID-19 PCR pozitif hastaların 3' ü (%27) enfeksiyonu takiben 1 yıl içinde ex olmuştur. Bu sonuç da bu hastaların yalnızca enfeksiyon süresince değil sonrasında da yakın takip gerektirdiğini gösteriyor olabilir.



6. SONUÇ

COVID-19 pandemisi tüm dünyayı etkileyen bir salgındır. Tüm ülkelerin sağlık stratejilerini etkilemiş ve özellikle sık hastane başvurusu olan hastaların tedavilerini etkilemiştir. Bu dönemde sık hastane başvurusu olan ve ek komorbiditesi olan LVAD hastalarının COVID-19' a yakalanma sıklığı, semptomlar spektrumu, kliniği ve hastane yatış ve takip durumları da tarafımızca aydınlatılmak istenmiştir. Bu sebeple çalışmamız başlatılmıştır.

Çalışmamızda 2012 ve 2022 yılları arasında LVAD işlemi yapılan 102 hasta incelenmiştir. 10 hasta verilerine ulaşamadığından istatistik verilerine dahil edilmemiştir.

- Çalışmamızdaki tüm hastaların 11' i (%11.9) u COVID-19 PCR pozitifdir.
- COVID-19 tanısı alan hastaların en sık semptomu öksürük, ateş ve nefes darlığı olmuştur. 7' sinde (%63,6) öksürük, ateş ve nefes darlığı görülmüştür. 3' ünde (%27,3) balgam, 1'inde (%9,1) hemoptizi olmuştur. 1 hastada anosmi görülmüştür. Hiçbir hastada Gastrointestinal Semptomlar görülmemiştir.
- COVID-19 tanısı alan hastaların 10' u (%91) hospitalize edilmiş ve bu hastaların 5' i (%50) yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. 1 hasta ise ayaktan takip edilmiştir.
- COVID-19 tanısı alan hastaların radyolojik incelemelerinde 6 (%54,5) hastanın Postero-Anterior Akciğer Grafisi'(PAAG) de bilateral infiltrasyon mevcut, 4 (%36,4) hastanın PAAG 'sinde patoloji görülmemiştir. 4 (%36,4) hastanın BT Toraks'ı COVID-19 Pnömonisi ile uyumludur, yani bilateral yaygın yamalı buzlu cam alanları izlenmiştir.
- COVID-19 tanısı alan hastaların 3'ü (%27.4) antiviral tedavi olarak favipravir , 6'sı (%54.5) favipravir' e ek olarak metilprednizolon almıştır. COVID-19 tanısı alan hastaların SP02 ortalaması $93,0 \pm 6,8$ 'dir.
- COVID-19 tanısı alan hastaların 7' si (%63.6) sı ex olmuştur. Bu hastaların 4' ü (%36.3) yatış sırasında ,3' ü (%27.4) enfeksiyon sonrası 1 yıl içinde ex olmuştur.

Literatür ile kıyaslandığında çalışmamızdaki COVID-19 mortalitesi LVAD' lı hastalar arasında yapılan mortalite çalışmaları ile benzer bulunmuştur. Yine literatür araştırıldığında genel popülasyonun COVID-19 mortalitesine kıyasla LVAD' lı hastaların COVID-19 mortalitesi beklendiği gibi oldukça yüksek bulunmuştur.



7. ÖZET

Amaç: Türkiye’de 11 Mart 2020 tarihinde ilk COVID-19 vakasının görülmesinin ardından LVAD işlemi yapılmış olan hastalar taranmış , bu hastaların COVID-19’ a yakalanma oranları, semptomları, hospitalizasyon durumları, radyolojik bulguları ve prognoz ve mortaliteleri incelenmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 2012 ve 2022 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniğinde yatan 102 hasta ile başlanmıştır. 1 hasta 18 yaşından küçük olması nedeni ile diğer 9 hasta da veri girişleri olmadığından veya COVID-19 pandemisinden önce ex olmasından dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Elektronik tıbbi kayıtlar kullanılarak hasta demografik bilgileri, klinik özellikler, laboratuvar, yönetim ve sonuçlar çıkarıldı. Takip verileri 12 Mart 2023'e kadar toplandı. Bu hastaların Türkiye’de ilk COVID-19 vakasının görüldüğü tarih olan 11 Mart 2020’den itibaren COVID-19 ‘u saptamak amacıyla yapılan reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) testleri tarandı ve test sonuçları kayıt edildi. Tüm SARS-CoV-2 testleri, nazofaringeal sürüntü yoluyla örnek toplandıktan sonra reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) testleriydi. COVID-19 PCR pozitif olan hastaların COVID-19 enfeksiyonu süresince başvuru semptomları (öksürük, balgam, nefes darlığı, hemoptizi, göğüs ağrısı, koku kaybı ve diğer semptomlar) radyolojik bulguları (Akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografideki bulgular), COVID-19 enfeksiyonu süresince verilen tedaviler (antiviral, antibakteriyal , steroid ve diğer tedaviler), hospitalizasyon durumları (ayaktan takip, servis ve yoğun bakım ünitesi yatışı) incelendi.

Bulgular: Çalışmamızdaki tüm hastaların 11’ i (%11.9) u COVID-19 PCR pozitifdir. COVID-19 tanısı alan hastaların en sık semptomu öksürük, ateş ve nefes darlığı olmuştur. 7’ sinde (%63,6) öksürük, ateş ve nefes darlığı görülmüştür. 3’ ünde (%27,3) balgam, 1’inde (%9,1) hemoptizi olmuştur. 1 hastada anosmi görülmüştür. Hiçbir hastada Gastrointestinal Semptomlar görülmemiştir. COVID-19 tanısı alan hastaların 10’ u (%91) hospitalize edilmiş ve bu hastaların 5’ i (%50) yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. 1 hasta ise ayaktan takip edilmiştir. COVID-19 tanısı alan hastaların radyolojik incelemelerinde 6 (%54,5) hastanın

Postero- Anterior Akciğer Grafisi'(PAAG) de bilateral infiltrasyon mevcut, 4 (%36.4) hastanın PAAG 'sinde patoloji görülmemiştir. 4 (%36,4) hastanın BT Toraks'ı COVID-19 Pnömonisi ile uyumludur, yani bilateral yaygın yamalı buzlu cam alanları izlenmiştir. COVID-19 tanısı alan hastaların 3'ü (%27.3) antiviral tedavi olarak favipravir , 6'sı (%54.5) favipravir' e ek olarak metilprednizolon almıştır. COVID-19 tanısı alan hastaların SP02 ortalaması $93,0 \pm 6,8$ 'dir. COVID-19 tanısı alan hastaların 7' si (%63.6) sı ex olmuştur. Bu hastaların 4' ü (%36.3) yatış sırasında ,3' ü (%27.4) enfeksiyon sonrası 1 yıl içinde ex olmuştur.

Sonuçlar: COVID-19' a bağlı semptomlara bakıldığında öksürük genel popülasyon ile benzer oranda en sık semptom olurken, göğüs ağrısı ve nefes darlığı genel popülasyona kıyasla daha yüksek oranda görülmüştür. LVAD' lı hastaların genel popülasyona göre COVID-19 a bağlı hastane yatış oranları ve mortalite oranları yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Mekanik Dolaşım Desteği, LVAD, COVID-19, SARS-CoV-2, transplantasyon

8. ABSTRACT

Objective: After the first case of COVID-19 was seen in Turkey on March 11, 2020, patients who had LVAD procedure were screened, and we aimed to examine the rates of contracting COVID-19, symptoms, hospitalization status, radiological findings, prognosis and mortality of these patients.

Materials and Methods: Our study started with 102 patients hospitalized in the Cardiovascular Surgery Clinic of Akdeniz University Faculty of Medicine between 2012 and 2022. Since 1 patient was younger than 18 years old, the other 9 patients were not included in the study because there was no data entry or because they died before the COVID-19 pandemic. Patient demographics, clinical characteristics, laboratory, management, and results were extracted using electronic medical records. Follow-up data was collected until March 12, 2023. Reverse transcriptase polymerase chain reaction (rt-PCR) tests performed to detect COVID-19 of these patients since March 11, 2020, the date of the first COVID-19 case in Turkey, were scanned and the test results were recorded. All SARS-CoV-2 tests were reverse transcriptase polymerase chain reaction (rt-PCR) tests after sample collection via nasopharyngeal swab. Patients with positive COVID-19 PCR presenting symptoms (cough, sputum, shortness of breath, hemoptysis, chest pain, loss of smell and other symptoms) radiological findings (findings in chest X-ray and computed tomography) during COVID-19 infection treatments (antiviral, antibacterial, steroid and other treatments), hospitalization status (outpatient follow-up, service and intensive care unit admission) were examined.

Results: 11 (11.9%) of all patients in our study were COVID-19 PCR positive. The most common symptoms of patients diagnosed with COVID-19 were cough, fever and shortness of breath. 7 (63.6%) had cough, fever and shortness of breath. 3 (27.3%) had sputum and 1 (9.1%) had hemoptysis. Anosmia was observed in 1 patient. Gastrointestinal Symptoms were not observed in any patient. Ten (91%) of the patients diagnosed with COVID-19 were hospitalized and 5 (50%) of these patients were followed in the intensive care unit. One patient was followed up as an outpatient. In the radiological examinations of the patients diagnosed with COVID-19, bilateral infiltration was present in the Postero-Anterior Chest X-ray

(POAG) of 6 (54.5%) patients, and no pathology was observed in the POAG of 4 (36.4%) patients. CT Thorax of 4 (36.4%) patients is compatible with COVID-19 Pneumonia, that is, bilateral diffuse patchy ground glass areas were observed. Of the patients diagnosed with COVID-19, 3 (27.3%) received favipravir as antiviral treatment and 6 (54.5%) received methylprednisolone in addition to favipravir. The mean SP02 of patients diagnosed with COVID-19 is 93.0 ± 6.8 . Of the patients diagnosed with COVID-19, 7 (63.6%) died. 4 (36.3%) of these patients died during hospitalization, and 3 (27.4%) died within 1 year after infection.

Conclusions: Considering the symptoms related to COVID-19, cough was the most common symptom at a similar rate to the general population, while chest pain and shortness of breath were observed at a higher rate compared to the general population. Hospitalization rates and mortality rates due to COVID-19 were found to be higher in patients with LVAD compared to the general population.

Keywords: Mechanical Circulatory Support, LVAD, COVID-19, SARS-CoV-2, transplantation

9. KAYNAKLAR

1. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):90-107.
2. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020;23(5):1416-24.
3. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglul L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(4):298-308.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
5. Mariani S, Hanke JS, Dogan G, Schmitt JD. Out of hospital management of LVAD patients during COVID-19 outbreak. *Artif Organs*. 2020;44(8):873-6.
6. Group CH, Ansems K, Grundeis F, Dahms K, Mikolajewska A, Thieme V, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;2021(8).
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-239.
9. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
10. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1977;39(2):137-45.
11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(2):189-203.
12. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933-44.
13. Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1209-21.
14. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15,000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(12):1495-504.
15. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.

16. Lund LH, Khush KK, Cherikh WS, Goldfarb S, Kucheryavaya AY, Levvey BJ, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report-2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(10):1037-46.
17. McGiffin DC, Kirklin JK, Naftel DC, Bourge RC. Competing outcomes after heart transplantation: a comparison of eras and outcomes. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(2):190-8.
18. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiore B, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fourteenth official report--1997. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(7):691-712.
19. Pirlamarla P, Rame E, Hoopes C, Rajapreyar I. Pulmonary vasodilator use in continuous-flow left ventricular assist device management. *Ann Transl Med.* 2021;9(6):522.
20. Frazier OH. The development, evolution, and clinical utilization of artificial heart technology. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11 Suppl:S29-31.
21. Kadakia S, Moore R, Ambur V, Toyoda Y. Current status of the implantable LVAD. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(9):501-8.
22. Smalling RW. The use of mechanical assist devices in the management of cardiogenic shock. Secondary to acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J.* 1991;18(4):275-81.
23. Slater JP, Rose EA, Levin HR, Frazier OH, Roberts JK, Weinberg AD, et al. Low thromboembolic risk without anticoagulation using advanced-design left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(5):1321-7; discussion 8.
24. Scott-Burden T, Tock CL, Bosely JP, Clubb FJ, Jr., Parnis SM, Schwarz JJ, et al. Nonthrombogenic, adhesive cellular lining for left ventricular assist devices. *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):II339-45.
25. Tock CL, Bosley JP, Parnis SM, Clubb FJ, Jr., Macris MP, Frazier OH, et al. A genetically engineered, nonthrombogenic cellular lining for LVADs: in vitro preconditioning before in vivo implantation. *ASAIO J.* 1999;45(3):172-7.
26. Adlhart OJ, Rohonyi P, Modroukas D, Driller J. A small portable proton exchange membrane fuel cell and hydrogen generator for medical applications. *ASAIO J.* 1997;43(3):214-9.
27. Piccione W, Jr. Mechanical circulatory assistance: changing indications and options. *J Heart Lung Transplant.* 1997;16(6):S25-8.
28. Savage EB, d'Amato TA, Magovern JA. Aortic valve patch closure: an alternative to replacement with HeartMate LVAS insertion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(3):359-61.
29. 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(9 Suppl):II169-73.
30. Chen JM, Levin HR, Catanese KA, Sistino JJ, Landry DW, Rose EA, et al. Use of a pulsatile right ventricular assist device and continuous arteriovenous hemodialysis in a 57-year-old man with a pulsatile left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 1995;14(1 Pt 1):186-91.
31. McCarthy PM, Smedira NO, Vargo RL, Goormastic M, Hobbs RE, Starling RC, et al. One hundred patients with the HeartMate left ventricular assist device: evolving concepts and technology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(4):904-12.
32. 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(5):1063-7; discussion 8.

33. Frazier OH, Benedict CR, Radovancevic B, Bick RJ, Capek P, Springer WE, et al. Improved left ventricular function after chronic left ventricular unloading. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(3):675-81; discussion 81-2.
34. McCarthy PM, Nakatani S, Vargo R, Kottke-Marchant K, Harasaki H, James KB, et al. Structural and left ventricular histologic changes after implantable LVAD insertion. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(3):609-13.
35. Zafeiridis A, Jeevanandam V, Houser SR, Margulies KB. Regression of cellular hypertrophy after left ventricular assist device support. *Circulation.* 1998;98(7):656-62.
36. James KB, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R, Hobbs RE, Sapp S, et al. Effect of the implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation.* 1995;92(9 Suppl):II191-5.
37. James KB, McCarthy PM, Jaalouk S, Bravo EL, Betkowski A, Thomas JD, et al. Plasma volume and its regulatory factors in congestive heart failure after implantation of long-term left ventricular assist devices. *Circulation.* 1996;93(8):1515-9.
38. Spanier T, Oz M, Levin H, Weinberg A, Stamatis K, Stern D, et al. Activation of coagulation and fibrinolytic pathways in patients with left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(4):1090-7.
39. Kaplon RJ, Gillinov AM, Smedira NG, Kottke-Marchant K, Wang IW, Goormastic M, et al. Vitamin K reduces bleeding in left ventricular assist device recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1999;18(4):346-50.
40. Massad MG, Cook DJ, Schmitt SK, Smedira NG, McCarthy JF, Vargo RL, et al. Factors influencing HLA sensitization in implantable LVAD recipients. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(4):1120-5.
41. Corry DC, DeLucia A, 3rd, Zhu H, Radcliffe RR, Brevetti GR, El-Khatib H, et al. Time course of cytokine release and complement activation after implantation of the HeartMate left ventricular assist device. *ASAIO J.* 1998;44(5):M347-51.
42. Ankersmit HJ, Edwards NM, Schuster M, John R, Kocher A, Rose EA, et al. Quantitative changes in T-cell populations after left ventricular assist device implantation: relationship to T-cell apoptosis and soluble CD95. *Circulation.* 1999;100(19 Suppl):II211-5.
43. Argenziano M, Choudhri AF, Oz MC, Rose EA, Smith CR, Landry DW. A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after left ventricular assist device placement. *Circulation.* 1997;96(9 Suppl):II-286-90.
44. Deng MC, Tjan TD, Asfour B, Gradaus R, Bocker D, Loick HM, et al. Combining nonpharmacologic therapies for advanced heart failure: the Munster experience with the assist device-defibrillator combination. *Am J Cardiol.* 1999;83(5B):158D-60D.
45. Moazami N, Roberts K, Argenziano M, Catanese K, Mohr JP, Rose EA, et al. Asymptomatic microembolism in patients with long-term ventricular assist support. *ASAIO J.* 1997;43(3):177-80.
46. Van Meter CH, Jr., Robbins RJ, Ochsner JL. Technique of right heart protection and deairing during heartmate vented electric LVAD implantation. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):1191-2.
47. Hare JM, Shernan SK, Body SC, Graydon E, Colucci WS, Couper GS. Influence of inhaled nitric oxide on systemic flow and ventricular filling pressure in patients receiving mechanical circulatory assistance. *Circulation.* 1997;95(9):2250-3.
48. Slater JP, Goldstein DJ, Ashton RC, Jr., Levin HR, Spotnitz HM, Oz MC. Right-to-left veno-arterial shunting for right-sided circulatory failure. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(4):978-84; discussion 85.

49. Wasler A, Springer WE, Radovancevic B, Myers TJ, Stutts LA, Frazier OH. A comparison between intraperitoneal and extraperitoneal left ventricular assist system placement. *ASAIO J.* 1996;42(5):M573-6.
50. Scheld HH, Soeparwata R, Schmid C, Loick M, Weyand M, Hammel D. Rupture of inflow conduits in the TCI-HeartMate system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(2):287-9.
51. Morrone TM, Buck LA, Catanese KA, Goldsmith RL, Cahalin LP, Oz MC, et al. Early progressive mobilization of patients with left ventricular assist devices is safe and optimizes recovery before heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(4):423-9.
52. Frazier OH, Myers TJ, Radovancevic B. The HeartMate left ventricular assist system. Overview and 12-year experience. *Tex Heart Inst J.* 1998;25(4):265-71.
53. Poirier VL. Worldwide experience with the TCI HeartMate system: issues and future perspective. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47 Suppl 2:316-20.
54. Fey O, El-Banayosy A, Arosuglu L, Posival H, Korfer R. Out-of-hospital experience in patients with implantable mechanical circulatory support: present and future trends. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11 Suppl:S51-3.
55. Myers TJ, Catanese KA, Vargo RL, Dressler DK. Extended cardiac support with a portable left ventricular assist system in the home. *ASAIO J.* 1996;42(5):M576-9.
56. McCarthy PM, Savage RM, Fraser CD, Vargo R, James KB, Goormastic M, et al. Hemodynamic and physiologic changes during support with an implantable left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(3):409-17; discussion 17-8.
57. DeRose JJ, Jr., Umana JP, Argenziano M, Catanese KA, Gardocki MT, Flannery M, et al. Implantable left ventricular assist devices provide an excellent outpatient bridge to transplantation and recovery. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(7):1773-7.
58. Ashton RC, Jr., Goldstein DJ, Rose EA, Weinberg AD, Levin HR, Oz MC. Duration of left ventricular assist device support affects transplant survival. *J Heart Lung Transplant.* 1996;15(11):1151-7.
59. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-74.
60. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79.
61. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. *JAMA.* 2020;324(5):441-2.
62. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020;94:154-5.
63. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10).
64. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
65. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
66. Gallo G, Calvez V, Savoia C. Hypertension and COVID-19: Current Evidence and Perspectives. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022;29(2):115-23.
67. Brito-Dellán N, Tsoukalas N, Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Support Care Cancer.* 2022;30(10):8491-500.

68. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(6):321-7.
69. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036-45 e9.
70. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect*. 2020;81(1):147-78.
71. Sagnelli C, Celia B, Monari C, Cirillo S, De Angelis G, Bianco A, et al. Management of SARS-CoV-2 pneumonia. *J Med Virol*. 2021;93(3):1276-87.
72. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007-14.
73. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437-e45.
74. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
75. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
76. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.
77. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-82.
78. Qin J, You C, Lin Q, Hu T, Yu S, Zhou XH. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adv*. 2020;6(33):eabc1202.
79. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013665.
80. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
81. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-4.
82. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
83. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
84. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411-20.
85. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-7.
86. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.

87. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-1.
88. Kotula JJ, 3rd, Moore WS, 2nd, Chopra A, Cies JJ. Association of Procalcitonin Value and Bacterial Coinfections in Pediatric Patients With Viral Lower Respiratory Tract Infections Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(6):466-72.
89. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E8.
90. Martinelli AW, Ingle T, Newman J, Nadeem I, Jackson K, Lane ND, et al. COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J*. 2020;56(5).
91. Miro O, Llorens P, Jimenez S, Pinera P, Burillo-Putze G, Martin A, et al. Frequency, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes of Spontaneous Pneumothorax in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Case-Control, Emergency Medicine-Based Multicenter Study. *Chest*. 2021;159(3):1241-55.
92. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200152.
93. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, et al. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section Computed Tomography Features During Recovery. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):723-31.
94. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med*. 2020;59(3):403-8.
95. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Chinese Critical Care Ultrasound Study G. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849-50.
96. Bar S, Lecourtois A, Diouf M, Goldberg E, Bourbon C, Arnaud E, et al. The association of lung ultrasound images with COVID-19 infection in an emergency room cohort. *Anaesthesia*. 2020;75(12):1620-5.
97. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-8.
98. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(5):453-4.
99. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4.
100. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
101. Kopel J, Goyal H, Perisetti A. Antibody tests for COVID-19. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2020;34(1):63-72.
102. Boger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21-9.
103. Jiang Y, Chen D, Cai D, Yi Y, Jiang S. Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):1171-4.
104. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.

105. Al-Abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, Jabri A, Kumar A, Fashanu OE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials*. 2021;101:106272.
106. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, Qazvini A, Vahedi E, Hassan Saadat S, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107522.
107. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, Azarova VN, Blinow AA, Egorova AN, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):531-4.
108. Shrestha DB, Budhathoki P, Khadka S, Shah PB, Pokharel N, Rashmi P. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis. *Virology*. 2020;17(1):141.
109. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):19-27.
110. Bhattacharyya A, Kumar S, Sarma P, Kaur H, Prajapat M, Shekhar N, et al. Safety and efficacy of lopinavir/ritonavir combination in COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Indian J Pharmacol*. 2020;52(4):313-23.
111. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1787-99.
112. Verdugo-Paiva F, Izcovich A, Ragusa M, Rada G. Lopinavir-ritonavir for COVID-19: A living systematic review. *Medwave*. 2020;20(6):e7967.
113. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-29.
114. Sarkar S, Soni KD, Khanna P. Convalescent plasma is a clutch at straws in COVID-19 management! A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(2):1111-8.
115. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021;384(7):610-8.
116. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
117. Pasin L, Navalesi P, Zangrillo A, Kuzovlev A, Likhvantsev V, Hajjar LA, et al. Corticosteroids for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Different Disease Severity: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(2):578-84.
118. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(20):10970-5.
119. Gritti G, Raimondi F, Bottazzi B, Ripamonti D, Riva I, Landi F, et al. Siltuximab downregulates interleukin-8 and pentraxin 3 to improve ventilatory status and survival in severe COVID-19. *Leukemia*. 2021;35(9):2710-4.
120. Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-502.
121. Tleyjeh IM, Kashour Z, Damla M, Riaz M, Tlayjeh H, Altannir M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):215-27.

122. group C-C. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):295-304.
123. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):561-6 e4.
124. Balkhair A, Al-Zakwani I, Al Busaidi M, Al-Khribash A, Al Mubaihsi S, BaTaher H, et al. Anakinra in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia requiring oxygen therapy: Results of a prospective, open-label, interventional study. *Int J Infect Dis*. 2021;103:288-96.
125. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med*. 2021;86:34-40.
126. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807.
127. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-58.
128. Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, Blecher G, Kadam U, Afroz A, et al. Case Fatality Rates for Patients with COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. A Meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):54-66.
129. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021;107(5):373-80.
130. Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with COVID-19. *Lancet*. 2021;397(10270):173-5.
131. Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):257-61.
132. Yang J, Tian C, Chen Y, Zhu C, Chi H, Li J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(5):2662-74.
133. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(2):733-40.
134. Oscanoa TJ, Amado J, Vidal X, Laird E, Ghashut RA, Romero-Ortuno R. The relationship between the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection and 25-hydroxyvitamin D concentration - a metaanalysis. *Adv Respir Med*. 2021;89(2):145-57.
135. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32.
136. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Jamalimoghadamsiahkali S, Sadr S, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(4):106143.
137. Ravioli S, Ochsner H, Lindner G. Reactivation of COVID-19 pneumonia: A report of two cases. *J Infect*. 2020;81(2):e72-e3.
138. Asadollahi-Amin A, Hasibi M, Ghadimi F, Rezaei H, SeyedAlinaghi S. Lung Involvement Found on Chest CT Scan in a Pre-Symptomatic Person with SARS-CoV-2 Infection: A Case Report. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(2).

139. Shah VK, Fimal P, Alam A, Ganguly D, Chattopadhyay S. Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Front Immunol.* 2020;11:1949.
140. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, Helms J, Pauzet C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology.* 2020;296(3):E189-E91.
141. Zakrzewski J, Coyle L, Aicher T, Chickerillo K, Gallagher C, Kuper K, et al. Impact of COVID-19 on Patients Supported with a Left Ventricular Assist Device. *ASAIO J.* 2021;67(11):1189-95.
142. Collaborators C-EM. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet.* 2022;399(10334):1513-36.
143. Birati EY, Najjar SS, Tedford RJ, Houston BA, Shore S, Vorovich E, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 in Patients on Left Ventricular Assist Device Support. *Circ Heart Fail.* 2021;14(4):e007957.
144. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
145. John K, Mishra AK, Nayar J, Mehawej J, Lal A. Coronavirus disease 2019 and mechanical circulatory support devices: a comprehensive review. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2022;93(2).
146. Kahraman U, Gunes Ergi D, Yagmur B, Engin C, Yagdi T, Nalbantgil S, et al. Outcomes of patients with left ventricular assist device infected with SARS-CoV-2. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2022;30(2):199-205.
147. Iyengar A, Cohen W, Han J, Helmers M, Kelly JJ, Patrick W, et al. Effects of Body Mass Index on Presentation and Outcomes of COVID-19 among Heart Transplant and Left Ventricular Assist Device Patients: A Multi-Institutional Study. *ASAIO J.* 2023;69(1):43-9.
148. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 - A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med.* 2021;46:204-11.
149. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* 2021;11(10):e052777.