Kronik Kalp Yetmezliğinde Mekanik Dolaşım Desteğinin Kısa Öyküsü

A Short Story of Mechanical Circulatory Assistance

Kamuran KADIPAŞAOĞLU[a]

[a]Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Yıldız Teknik Üniversitesi Elektrik Elektronik Fakültesi, İstanbul

Yazışma Adresi/*Correspondence:* Kamuran KADIPAŞAOĞLU Yıldız Teknik Üniversitesi Elektrik Elektronik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE kamuran@yildiz.edu.tr

ÖZET Kalp ve damar hastalıkları, yurdumuzda ve dünyada hastaneye yatış sebepleri arasında ilk sırayı almaya devam etmektedir. İskemik, valvuler ve idiopatik kalp adalesi hastalıkları zamanında tedavi edilmezlerse ileri dönemlerde sol karıncık geometrisinde elipsoidden küresele doğru ilerleyen ve geriye dönüşü olmayan bir deformasyona sebebiyet verir. Ventrikülün Yeniden Yapılanması (Ventricular Remodeling) adı verilen bu progresif deformasyon, sol ventrikülün diyastolik (sol karıncığın kanla dolması) ve sistolik (sol ventrikülün vücuda gerekli basınç ve debide kan basması) fonksiyonlarında giderek kötüleşmeye yol açar: Hastanın yaşam kalitesinde hızla artan bir düşüş gözlemlenir; kalbin pompa görevi aniden ve sık sık sekteye uğramaya başlar; ve doğan ciddi hemodinamik yetersizliklerden (akut dekompansasyon) dolayı gitgide daha kısa aralarla hastaneye yatış gereksinimi belirir. Hasta, hasta yakınları ve medikal personel için son derece zor ve acılı geçen bir süreç sonucu, çizilen bu kronik kalp yetmezliği (KKY) tablosunda ölüm oranı yılda %40-70 gibi dramatik değerlere ulaşabilir. Son dönemine girmiş KKY için dünyada henüz standart bir tedavi geliştirilebilmiş değildir. Medikal tedavide sıklıkla başvurulan inotropların palyatif çözümler sağlayan fakat hayati organlardaki enerji depolarını hızla tüketip sonuçta hastanın kalan ömrünü kısaltan ilaçlar olduğuna inanılmaktadır. Cerrahi tedavide nihai yöntem olan kalp nakli ise, etkin bir çözüm oluşturma potansiyeline rağmen, ileri derecede medikal deneyim ve lojistik destek, ulusal çapta koordinasyon ve halk arasında organ bağışlama bilincinin gelişmiş olmasını gerektirmektedir. Bu gereksinimlere sahip ülkelerde bile ihtiyaç, donör sayısındaki yetersizlik nedeniyle, karşılanabilmekten uzaktır. Kalp nakli bekleme listesine alınmış olup, donör beklerken durumu gitgide ağırlaşan ve ölüme yenik düşen hastaları uygun bir donör bulunana kadar idame ettirmek amacıyla, son 30 yılda artan sıklıkla total kalp protezleri (Total Artificial Heart, TAH) ve sol ventikül destek pompaları (Left Ventricular Assist Device, LVAD) kullanılmaya başlanmıştır. Cerrahi olarak takılan bu pompalar kalbin vücuda basamadığı ve bu sebepten ventrikül ve atriada biriken kanı ventriküler apeksden alarak ana atardamarlara basar; böylece ventrikülü boşaltma (unloading) ve dolaşıma mekanik destek sağlama işlevlerini yüklenir. Bu makalede, TAH ve LVAD'lerin tarihi gelişim süreci tanıtılmaya çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sol karıncık destek pompası; SVDP; yapay kalp; YK; mekanik dolaşım desteği; kalp cerrahisi; kronik kalp yetmezliği

ABSTRACT Any long-standing cardiac dysfunction, which originates from the coronary arteries, cardiac valves, myocardium, arterial load, or ventricular geometry may negatively affect left ventricular pumping efficiency, resulting in chronic heart failure (CHF). The definitive therapy of end-stage CHF, cardiac transplantation, can not be performed to its fullest efficacy due to donor shortage and, sometimes, lack of coordination. Only a fraction of candidates are placed on the transplant list annuallystill less receiving a new heart and nearly half of the rest succumbing to the disease within a 2-year period. Waiting time of patients on the list could be prolonged and their quality of life could be improved significantly with the use of mechanical circulatory assistance, more specifically, left ventricular assist devices (LVADs). Even though and access to the technology is a pressing economical and humanitarian necessity, developing countries such as Turkey do not yet possess the means for the development and testing of national LVAD modalities. Consequently, in many instances, an excessive sum is paid to acquire the device in exchange but for a sub-standard outcome. For success in clinical practice comes only if certain infra- and ultra-structural factors are present, which usually lack in under-developed cultures. Most ly, a long-standing co-operation between the engineering design and medico-surgical care teams is necessary: The engineer should be fluent in medical terminology in order to associate clearly with the needs and preferences of the surgeon and the cardiologist; while the medical professional should be willing to spend significant time in the experimental lab in order not only to get familiar with engineering capabilities but also to interact with the veterinary staff. This paper attempts to summarize world-wide efforts, in the 20th century and beyond, to develop mechanical circulatory support technology; introduce some of the most prominent physicians, engineers and administrators, who contributed to these efforts; describe the devices that constitute major milestones in the process; and present the outcome of clinical trials conducted under the auspices of regional regulatory agencies.

Key Words: Left ventricular assist device; LVAD; artificial heart; TAH; mechanical circulatory assist; cardiac surgery; chronic heart failure

Makalenin detaylı versiyonu için bkz. Kadıpaşaoğlu AK, A Story of Mechanical Circulatory Support with Personal Notes, Bölüm 1, in Cardiac Surgery, Editor Ö Beyazıt, Akdeniz University Publications, Antalya, Türkiye, 2015.

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg-Special Topics 2016;8(3):1-36

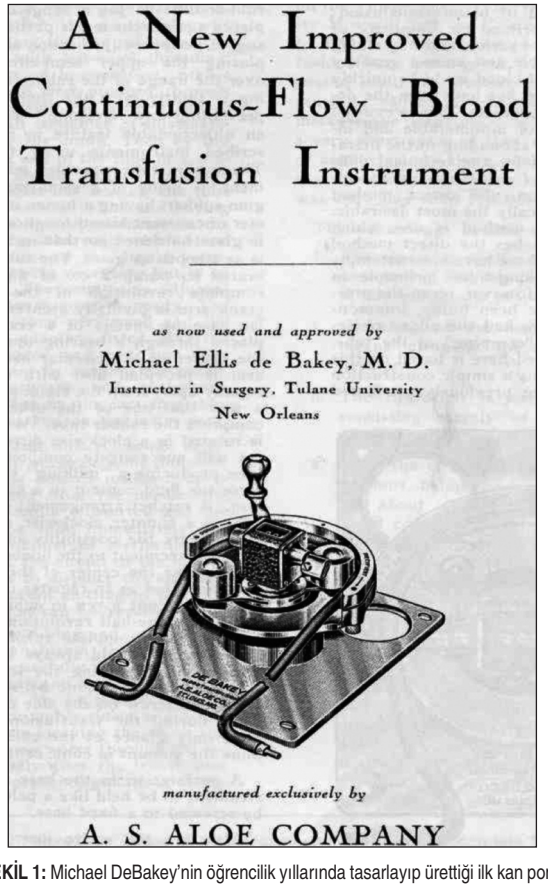
ÖNCÜL DENEMELER

1. YAPAY KALP

"Kalbin görevini devralarak küçük ve büyük kan dolaşımlarını üstlenebilen ayarlanabilir bir mekanizma" arayışının tarihçesi 4 kıtaya ve bir asırlık zaman dilimine yayılan çalışmaları kapsamaktadır. Konunun en erken araştırmacılarından HH Dale ve EHJ Schuster kalbi alınmış köpeklerde çift pompalı bir sistem kullanarak bilateral femoral perfüzyonla total sirkülasyon gerçekleştirdi (Ulusal Tıbbi Araştırmalar Enstitüsü, Hempstead, İngiltere, 1928).[1] Başlığında "Yapay Kalp" terimini bulunduran ilk makaleyi yayınlayan OS Gibbs oldu (Dalhousie Universitesi Halifax, Kanada, 1930). Gibbs, tasarladığı cihazla kedilerde sistemik ve pulmoner dolaşımı 3 saat boyunca idame etmeyi başardı.[2] Vladimir Petrovich Demikhov kendi tasarladığı bir metal protezi kullanarak köpeklerde 5.5 saat süreyle dolaşım sağladı (Moskova Universitesi, Rusya, 1937).[3,4] Willem Kolff, Selwyn McCabe ve Tetsuzo Akutsu'dan oluşan ekip, kardiyopulmoner baypas desteğinde 20.7 kg ağırlığındaki bir köpeğe yapay kalp taktı (Cleveland Clinic Foundation-CCF, Ohio, 12 Aralık 1957).[5] Denek ekstübe edildi ve cihaz, 90 dakika boyunca 100 vuru/dak çalışarak ve 70/55 mmHg aort, 14/11 mmHg pulmoner arter ve 15/8 mmHg sol atriyal basınç yaratarak, tarihte ilk defa uzun süre dolaşıma total destek vermekte kullanıldı. Shigeru Watanabe (Tokyo Üniversitesi Japonya), İkinci Dünya Harbinden hemen sonra ekibindeki Kazuhiko Atsumi, Yukihiko Nose ve Takemochi İshii'yi, sırasıyla, pnömatik, mekanik, ve hidrolik yapay kalp tasarlama işiyle görevlendirdi. Atsumi'nin hidrolik güçle çalışan plastik cihazı köpeklerde 6 saat süreyle dolaşım desteği sağladı (1958). Nose'nin mikromotorlu elektromekanik tasarımı, roller tipi olmasına rağmen sürekli akım sağlama özelliğinden dolayı bir ilki temsil ediyordu ve köpeklerde başarıyla denendi (Haziran 1960). Ishii'nin sıkıştırılabilir kan torbasına dayanan (sack type) tasarımı ise, hayvalarda hiç denenmemesine rağmen, dünyadaki ilk pnömatik yapay kalp olarak tarihe geçti (Haziran 1960).

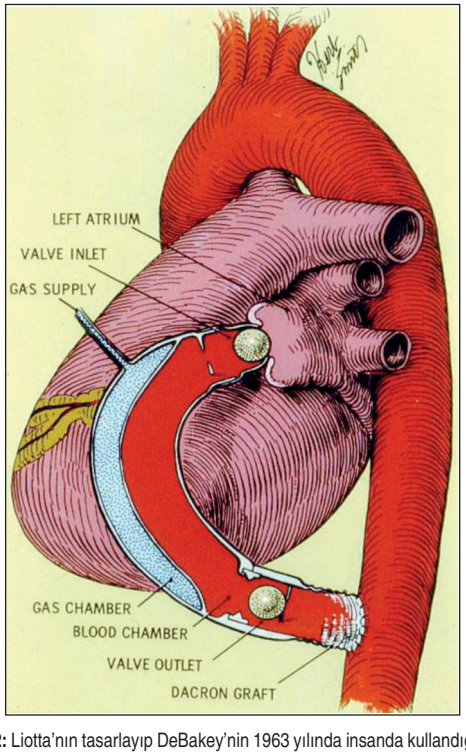
2. SVDP

Michael DeBakey'nin henüz tıp öğrencisiyken (Tulane Üniversitesi, LA, 1932) tasarladığı kan nakli pompası (Roller pump, Şekil 1), John Gibbon'un geliştirip ilk defa insanda başarıyla kullandığı kalp-akciğer pompasının temel parçasını oluşturmuştu (Jefferson University Medical Center, PA, 1953). Aynı pompa, Clarance Dennis tarafından 60 yaşındaki bir erkek olguda miyokard enfarktüsü sonrası oluşan septal yırtığı tamir için 6 saat süreyle atriyal-femoral baypas tesis etmekte kullanılmış ve bu kısa dönem kardiyak asist yönteminin klinikte ilk uygulaması olmuştu (State University of New York, Albany, NY, 16 Mayıs 1961). DeBakey, Houston'a şef olarak gelince Amerikan Heart Association (AHA) fonlarından yararlanarak Yapay Kalp Laboratuarını kurdu (Baylor College of Medicine-BCM, Houston, TX, 1960). Kolff'un Utah'daki laboratuarında çalışan genç cerrahlar Arjantinli Domingo Liotta ve Japon Hiroyuki Nose'yi transfer eden DeBakey, Kollf'ün aksine, ortotopik kalp replasmanı yerine bi-ventriküler desteğin daha işlevsel olacağına inanıyordu.[6] Bu felsefe doğrultusunda çalışan Liotta ve Nose, BCM mühendisleri Louis Feldmann ve William Hall'ın da işbirliğiyle Haziran 1961-Mayıs 1963 arasında bir sol ventrikül destek pompası geliştirdiler ve hayvan deneylerini tamamladılar (Şekil 2).[7] Pompanın sert dış haznesi Dacron dokuyla kuvvetlendirilmiş Silastik plastikten bir hava hortumuyla kompresöre bağlanmış, haznenin içine silastik bir kan torbası ve kafes-içinde-top (ball-in-cage) tipi giriş ve çıkış valfleri



ŞEKİL 1: Michael DeBakey'nin öğrencilik yıllarında tasarlayıp ürettiği ilk kan pompası (Roller Pump).

monte edilmişti. Cihaz DeBakey'nin ekibinden E. Stanley Crawford tarafından George Washington isimli 42 yaşındaki bir olguda sol atrium-desandan torasik aort arasında kısmi sol karıncık baypası sağlamak üzere implante edildi (19 Temmuz 1963). Dört gün boyunca kullanılan cihaz, dakikada 1800-2500 cc kan basarak pulmoner ödemin tamamen temizlenmesini sağladı; fakat bu sürenin sonunda anürisi devam eden ve şuuru açılmayan hasta, pulmoner komplikasyonların gelişmesi üzerine pompadan çıkarıldı ve kısa sürede hayata veda etti. Prosedürün hemen akabinde DeBakey, pompanın ileri derecede akciğer ödemini tamamen rezolve edebildiğini kanıtlayan görselleri Amerikan Kongresinin özel bir oturumunda sundu. Konuşmada DeBakey politikacıları "Biyomedikal Mühendisliği'ne yeterli bütçe ayrılırsa, yetmezliğe giren kalbin görevini devralmak üzere hastanın hayatı boyunca taşıyabileceği bir suni kalp geliştirilebilmenin mümkün olacağı" tezine ikna etmeye çalışıyordu. Pompanın performansı kadar örnekteki hastanın nostaljik isminden de etkilenen ABD Başkanı Lyndon B. Johnson konunun, selefi John F. Keneddy'nin başlatmış olduğu, uzay programına eşdeğer önemde olduğuna karar vererek ülke çapında bilimsel seferberlik ilan etti (Şekil 3). Böylece DeBakey, bundan 3 yıl sonra gerçekleşecek olan ve belki de ABD federal sağlık politikaları tarihinin en önemli olayı sayılabilecek bir gelişmenin mimarı oluyordu.[8] Yenilenmiş bir enerjiyle Houston'a dönen cerrah, Ar-Ge çalışmalarının kaldığı yerden devam etmesi talimatını verdi. Rice Üniversitesi (Houston, TX) biyomalzeme geliştirme ve pompa sürücüsü tasarım gruplarının da BCM ekibine dahil olmasıyla ortaya çıkarılan yarım küre şeklindeki Baylor-Rice SVDP'si, CO_2 gaz basıncıyla sürülüyor, gaz ve kan bölmeleri birbirinden plastik döküm bir diyaframla ayrılıyordu (1964).[9] Cerrahi travmayı azaltmak amacıyla parakorporeal yerleştirilen pompanın çıkış kanülü uzun bir konektörlerle desandan torasik aort yerine periferik bir artere bağlanıyordu. Protez, kardiyotomi sonrası kardiyak şoka giren DeRudder isimli bir erkek hastaya (21 Nisan 1966) ve çift valf replasmanı sonrası pompadan çıkarılamayan Esperanze de Valle isimli 37 yaşında Meksikalı bir kadına takıldı (6 Ağustos 1966). DeRudder'deki denemenin başarısız olmasına rağmen, de Valle 10 günlük bir destek sonrası pompadan çıkarıldı ve ameliyattan 29 gün sonra taburcu oldu (Şekil 4). Bu başarı, parakorporeal mekanik dolaşım desteği ile akut kalp yetmezliği tedavisinin (myocardial recovery) ilk örneği olarak tıp tarihine geçecekti.[10]



ŞEKİL 2: Liotta'nın tasarlayıp DeBakey'nin 1963 yılında insanda kullandığı ilk Sol Ventrikül Destek Pompası.

1. YAPAY KALP

National Institutes of Health (NIH, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü), ABD başkanı Harry S. Truman'ın imzasıyla sağlık alanında yürütülecek Ar-Ge'yi desteklemek üzere kurulmuştu (16 Haziran 1948). DeBakey'nin 1963 sunumunun hemen arkasından, NHI bünyesinde National Heart Institute (NHI, Ulusal Kalp Enstitüsü) kuruldu ve açılan ulusal bir çağrıyla, 8.5 milyon dolarlık Yapay Kalp Ar-Ge bütçesinin kazanan 6 firma arasında paylaştırılacağı duyuruldu. Başvuruların değerlendirilmesi 1966 yılında sonlandırıldığında, çağrıyı 4 firma ve iki üniversite kazanmıştı. Bunlar **Avco-Everett Research Laboratories** (Everett, MA), **Aerojet Liquid Rocket Company** (Los Angeles, CA), **Thermo Electron Corporation** (Waltham, MA), **Andros Inc.** (Berkeley, CA), **Cleveland Clinic Foundation** (CCF) ve **Baylor College of Medicine** (BCM) idi. Bu 6 kurumun her biri, yıllar boyunca gerek yapay kalp (YK), gerek sol ventrikül destek pompası (SVDP), gerekse bunların kullanacağı enerji konverterleri üzerinde çalışarak kendi özgün tasarımlarını yaratacak, gerektiğinde daha küçük firmalar doğuracak (spin-off), bazan başka firmalarla birleşecek (merger), bazan da finansal baskılara dayanamayarak daha kuvvetli olan diğerleri tarafından satın alınacaktı (take-over). Kurulan yeni firmaların ve yaratılan ürünlerin çeşitliliğinden dolayı ortaya oldukça karmaşık ilişkiler



ŞEKİL 3: Michael DeBakey ve Lyndon B. Johnson, 1964 yılında Ulusal Yapay Kalp Programı açıklanırken.



ŞEKİL 4: Liotta'nın tasarlayıp DeBakey'nin 1967 yılında kullandığı Sol Ventrikül Destek Pompası.

çıkacak, aynı kişiler bazan 5-6 değişik firma dolaşmak zorunda kalacaktı.

Liotta Heart (Houston, TX): Genç ve yetenekli Denton A. Cooley, Alfred Blalock'un yanında (Johns Hopkins Tıp Fakültesi, Baltimore, MD) sürdürdüğü kalp cerrahisi ihtisasını 1946'da tamamlayıp, 1950'lerin başında doğduğu şehirde zamanın en iyisi DeBakey ile çalışmaya başlamıştı. Kısa zamanda DeBakey'nin kalp cerrahisi ekibinin en parlak elemanı olmayı başaran Cooley, tıpta deneysel araştırmaların rolüne en az DeBakey kadar inanıyordu. Fakat De Bakey'nin SVDP tercihine rağmen Cooley'nin ilgisi, bilhassa Haziran 1961'de Domingo Liotta'nın laboratuara dahil olmasıyla, gitgide yapay kalpler üzerine odaklanmaya başlamıştı. Liotta'nın Cooley'den aldığı destekle ve DeBakey'den habersiz olarak tasarladığı yapay kalp çalışmaları 8 yıl sürdü. Son haliyle cihaz, Texas Medical Instuments (TMI) işbirliğiyle üretilen kontrol ünitesi ve pnömatik aktüatör sistemi (sürücü), Cutter Laboratuarları'ndan (Berkeley, California) temin edilen Wada-Cutter prostetik valfleri, Dacron malzemenin (US Catheter and Instrument Corporation) sert Silastik (Dow Corning Corporation) içine gömülmesiyle imal edilen ventrikül-ler, otolog kanın rahatça arayüz oluşturması için pürtüklü Dacron dokudan tasarlanan atriyal hazneler, ve sıkı örme Dacron fiberden 25 mm çapında su ve hava geçirmez esnek boru kullanarak hazırlanan aort ve pulmoner arter bağlantılarından oluşmaktaydı (Şekil 5). *In vivo* performans testleri BCM laboratuarında cihazın buzağılara kardiyektomi sonrası ortotopik pozisyonda implante edilmesiyle başlatıldı (Ocak 1969). İlk sonuçlar pek başarılı olmasa da Cooley ve Liotta klinikte bir fırsatın çıkmasını beklemeye başlamışlardı. DeBakey'nin kendi laboratuarındaki bu gelişmelerden elbette haberi vardı ama otoritesinin sarsılmaması için Cooley ile yüzleşmiyor, yapay kalp yasağının çiğnendiğini bilmezden geliyordu.[11] Beklenen fırsat, ironik olarak DeBakey'nin Yapay Kalp Ulusal Konseyi'nin yıllık rutin strateji toplantısına katılmak üzere Bethesda'da olduğu bir gün doğdu. İki enfarktüs, akut miyordiyal iskemi, konjestif yetmezlik ve refrakter aritmi öyküsü olan Haskell Karp adında 47 yaşında bir erkek olguda Cooley ventrikülo-plasti yapmış, fakat hasta pompadan çıkarılamamıştı. Cooley'nin tarihi kararını alarak cihazı Karp'ın eksize edilen kalbinin yerine yerleştirmesi sadece 47 dakika sürmüştü (4 Nisan 1969). Toplam 2 saat sonunda pompadan çıkıldığında sistemik ve pulmoner arter basınçları sırasıyla 130/80 ve 30/10 mmHg, protez debisi 6 L/dak seviyesine erişmiş, son dikişlerin atılmasından 15 dakika sonra hasta kendine gelmişti.[12] Sinirleri geren bir donör kalbi arayışı 3. günde sona erecek, Boston'dan 39 yaşındaki bir kadından alınan kalp 7 Nisan sabahı başarıyla yerine takılacaktı. Aradan geçen 72 saat boyunca heparin veya başka antikogülan kullanılmamış, eksplantasyondan hemen önce yapay kalbin sağ ventrikül debisi 5.21 L/dak, plazma hemoglobin seviyesi yüzde 32 mg olarak ölçülmüştü. Eksplantasyon sonrası kapakçıklarda trombus veya pürüzlü Dacron yüzeylerde fibrin ve trombosit tabakası gözlemlenmemişti. Fakat böbrek yetmezliği, allograft rejeksiyonu, pseudomonas akciğer enfeksiyonu ve immünosupresyona bağlı sepsis, 36 saat

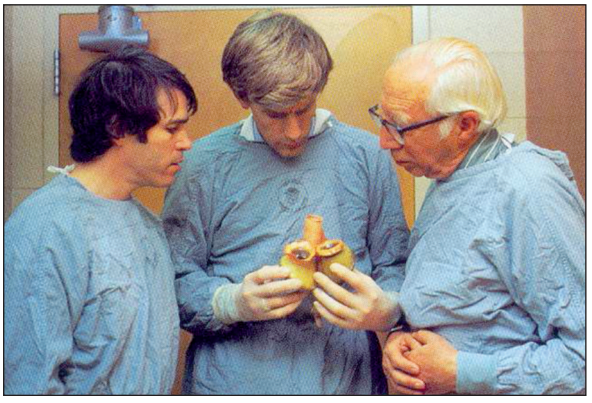


ŞEKİL 5: Liotta'nın tasarlayıp ürettiği ve Cooley'nin 1969 yılında klinikte kullandığı ilk total yapay kalp protezi.

içinde hastanın kaybedilmesine yol açacaktı. Olumlu olumsuz tüm zorluluklara rağmen, bu deneyimin sonunda Cooley'nin deyişiyle "mekanik pulsatil bir cihazın insan dolaşımı uzun dönem başarıyla sağlayabileceği ispat edilmiş" oluyordu. Bu arada Bethesda'da toplantıya girer girmez kendisini hararetle tebrik eden konsey üyelerinden haberi alan DeBakey, apar topar ilk uçakla Houston'a geri dönmüş, Cooley'i ofisine çağırarak Baylor'dan kovmuştu. Şefinin muhtemel tepkisini iyi okuyan Cooley çok önceden tedbirlerini almaya başlamıştı. Komşu hastane St. Luke's Episcopal (SLEH) bünyesinde Texas Heart Institiute (THI) adını verdiği yarı özerk bir kurum kurmuş (1962), burada hem kendi klinik cerrahi ekibini hem de Cullen Cardiovascular Surgical Research Laboratuvarı (CVSRL) adı verilen kendi araştırma laboratuarını oluşturmuş, laboratuarın başına Boston'dan Jack Norman'ı getirmişti (1972). Cooley'nin THI'daki cerrahi ekibinden OH (Bud) Frazier'ın 1982'de Norman'ın yerine geçmesiyle CVSRL kısa zamanda dünyanın en önemli pre-klinik araştırma laboratuarı haline gelecekti.

Jarvik-7 (Salt Lake City, Utah): Willem Kolff, bir türlü mutlu olamadığı CCF'den ayrılarak Salt Lake City'deki Utah Universitesi'ne transfer olmuş, beraberinde kalp cerrahları Akutsu ve Clifford S. Kwan-Gett ile mühendis Thomas Kessler'i de getirmişti (1967). Üniversite deneysel cerrahi laboratuarının başına 1971 yılında yönetici olarak gelen veteriner Donald B. Olsen ile kuvvetlerini birleştirerek Yapay Organlar Bölümünü kuran Kolff'un saygın ve saygılı kişiliği, liderlik meziyetleri ve bilimsel deneyimi sayesinde bölüm kısa zamanda oldukça yüklü federal yardım kazanmış, başarılar peşpeşe gelmeye başlamıştı.[13] İlk yapay kalp modellerinden biri, Kwan-Gett tarafından Frank-Starling mekanizmasını taklit etmek amacıyla tasarlanan bir sürücüyle işliyordu.[14] Bu protez Tony adındaki bir buzağıyı 30 gün (1973), Burk adındaki bir boğayı 95 gün (1975) hayatta tutmayı başardı. Kolff grup motivasyonunu arttırmak için, yeni tasarımlara ekibe son katılan araştırmacının ismini verirdi. Bunlardan biri olan Robert Jarvik, laboratuara 1971'de dahil olduğunda henüz 25 yaşında bir tıp öğrencisiydi. Jarvik'in dahil edildiği ekip, Kwan-Gett tipi protezlerden biri üzerinde çalışıyordu ve protez, geleneğe uygun olarak, Jarvik modeli olarak isimlendirilmişti.[15] Çeşitli iterasyonlardan sonra ortaya çıkan Jarvik-5 modeli, Abbebe adındaki buzağıyı 184 gün süreyle yaşatıp sürpriz bir rekor kırdı (1976). Beş yıl daha süren iyileştirme çalışmalarında cihazın iç yüzeyleri biyomedikal mühendisi Donald Lyman tarafından geliştirilen pürüzsüz poliüretan polimerle (Biomer) kaplanıp pıhtı oluşma ihtimali azaltıldı. Üretilen Jarvik-7 modeli Alfred Lord Tennyson adındaki bir buzağıda 268 gün arızasız çalıştı (1981).[16] Bu başarı üzerine Kolff ve kalp cerrahisi şefi William deVries cihazı insanlarda kullanma zamanının geldiğine kanaat getirdiler. Amaçları, 12 yıl önce Cooley'in 2 aşamalı transplantasyon denemesindeki gibi, cihazı köprü olarak değil (Bridge to

Transplant, BTT) temelli (permanent, ya da sonraları moda olan deyimle, Destination Therapy, DT) bazda kullanmaktı. FDA'den (Food and Drug Administration,) onay alınması bir yıldan fazla sürecekti; fakat ayrıcalıklı izin (Investigative Device Exemption, IDE) verildiğinde artık Jarvik-7 için, Kolff'un laboratuarından çıkıp kliniğe adım atan ilk yapay kalp olma şerefine erişmenin önünde engel kalmamıştı. Heyecanla beklenen an, cihazın deVries ve Lytle Joyce tarafından takılmasıyla gerçekleşti (2 Aralık 1982).[17] Hasta, Seattle'dan Salt Lake City'ye KOAH ve primer kardiyomiyopatiye sekonder son dönem kalp yetmezliği teşhisiyle gelen Barney Bailey Clark adında 60 yaşında emekli bir diş hekimiydi (Şekil 6). Sistemin 112 gün boyunca arızasız çalışmasına rağmen, medikal sorunlar sürecin başarısına gölge düşürmeye devam etti. Post-operatif 92. günde ağır bir ishal ve kusma sonucu aspire edip pnömoni ve septisemi geliştiren Clark, çoklu organ yetmezliğinden yaşam savaşını kaybettiğinde (23 Mart 1983), ekibin tüm finansal kaynakları tükenmiş, deVries cebinden küçük bir servet harcamak zorunda bile kalmıştı. Bir müddet sonra Kolff stratejik bir hamleyle yapay kalpleri imal etmek üzere kurmuş olduğu Kolff Medical isimli şirketten ayrılarak şirketin adını Symbion olarak değiştirdi ve CEO pozisyonuna Jarvik'i getirdi. DeVries ise, Humana Hospital'dan gelen cazip bir teklifi geri çevirmeyerek Louisville'e (Kentucky) taşındı. Burada, 25 Kasım 1984 tarihinde, William J. Schroeder isimli 52 yaşındaki bir hastaya taktığı Jarvik-7 daha 18. günde beyne pıhtı atarak kısmi felce sebebiyet verdi. Schroeder, yapay kalple geçirdiği ve sayısız kronik enfeksiyon, toplam 4 inme ve uzun bir bitkisel hayat sürecini içeren 620 gün sonunda, akciğer enfeksiyonundan hayata gözlerini kapadı (7 Ağustos 1986). Bu zaman zarfında DeVries boş durmayıp 58 yaşındaki Murray Haydon ve 62 yaşındaki Jack Burcham olmak üzere iki hastaya daha Jarvik-7 emplante etti (sırasıyla, 17 Şubat ve 14 Nisan 1985 tarihlerinde). Burcham ve Haydon, pompada sırasıyla 10 gün ve 488 gün yaşadılar. Bu süreçlerin de medikal açıdan son derece problemli geçmesi üzerine deVries, açıkça hasta seçiminde hata yaptığını ve pompayı takmakla hastaların ömrünü kısalttığını kabul ederek, Jarvik-7 teknolojisini insanlar üzerinde deneyip "tıp bilimini daha da ilerletmek" amacından vazgeçtiğini açıkladı.[18] Jarvik-7 teknolojisi Amerika dışında ilk defa, Norveç asıllı Bjarne Semb tarafından (Karolinska Enstitüsü, Stockholm, İsveç), Leif Stenberg adındaki 52 yaşında bir işadamında kullanıldı (7 Nisan 1985). Ancak Stenberg de 4 ay içinde masif bir tromboembolik kriz geçirdikten ve cihazda toplam 229 gün yaşadıktan sonra hayata veda



ŞEKİL 6: Jarvik (solda), deVries ve Kolff, otopsi sonrası Barney Clark'a emplante edilen Jarvik-7 total kalp protezini inceliyorlar (University of Utah, 1983).

etti (21 Kasım 1985). Bundan yaklaşık 4 yıl sonra, dünyadaki 92. Jarvik-7 olgusu Türkiye'de Hakkı Akalın (Ankara Üniversitesi) tarafından gerçekleşecek; bu aynı zamanda ülkemizdeki ilk yapay kalp emplantasyonu olarak kayıtlara geçecekti (27 Şubat 1989). İleri derecede koroner ateroskleroz ve ventriküler anevrizma teşhisiyle ameliyata alınan 30 yaşındaki Halit Şahin isimli hastanın kardiyotomi sonrası kardiyak yetmezliğe girmesi üzerine cihaz transplanta köprü olarak kullanılmıştı. Yapay kalple 31 gün idame edilen bu hasta transplante edilemeden çoklu organ yetmezliğinden kaybedildi.[19] Jarvik-7 model yapay kalbin 1983 yılında Symbion Inc. şirketine devrinden sonra, cihazın seri üretiminin federal standartlara uymadığı gerekçesiyle klinikte kullanım izni FDA tarafından geri çekilerek şirketin kapatılması kararı alındı (1990). Karardan bir yıl sonra, University Medical Center (UMC, Tuscon, Arizona) ve Medforte Araştırma Vakfı (Tuscon) Symbion'un yapay kalp teknolojisini satın alarak cihazı CardioWest lisansı altında üretmeye başladı. Bu süreçte başrolü UMC kalp cerrahisi servisinin şefi Jack Copeland oynayacaktı.

CardioWest (Tucson, Arizona): Copeland 1980'lerin başından beri yapay kalple ilgileniyordu. İlk olarak Mart 1985'de, Phoenix Heart isimli bir total protezi, transplante kalbini reddeden 33 yaşındaki Thomas Michael Crighton'da kullanmış, fakat Creighton cihazla 11 saat yaşadıktan sonra üçüncü kalbine kavuşmasına rağmen 60 saat içinde hayatını kaybetmişti. Küllerinden dirilen Anka kuşuna ithafen isimlendirilmiş bu cihaz, diş hekimi Kelvin K. Cheng ve tıp doktoru T.M. Kao (TAH Research Center, Taiwan) tarafından tasarlanmıştı.[20] Aynı yılın Ağustos ayında Copeland, Jarvik-7 emplante ettiği 25 yaşındaki Michael Drummond'u 9 gün yapay kalp desteğinde tutup başarılı bir transplantın akabinde taburcu edebilmişti. Bu tecrübelerinden cesaret alan

Copeland, UMC'nin Jarvik-7 teknolojisini satın almasını sağladı ve cihazın Tuscon merkezli ilk aşama klinik deneylerini (Pilot Study) FDA'ye onaylattı (1992). Yeni adıyla CardioWest'in IDE kapsamındaki çalışmaları 10 olguya protezin takılmasıyla sonlandırıldı. Sonuçların teknolojinin emniyetine işaret etmesi üzerine (bir başka değişle, pompa zaten ölmeyecek hastayı öldürmüyordu) başlatılan ikinci aşama denemeler (Pivotal Study), 5 merkezde yürütüldü (Ocak 1993-Eylül 2002). Faz II çalışmalarda toplam 130 olgunun 81'ine yapay kalp takıldı, 35'i retrospektif kontrol olarak kullanıldı. Minimum 79 günlük pompa desteğinden sonra kalp nakli yapılan olgularda (%80), 1 ve 5 yıllık post-transplant sürvi sırasıyla %86 ve %64 olarak belirlenirken 17 olgu da destek esnasında nakil beklerken öldü.[21] Sonuçların yeterli bulunması üzerine, CardioWest BTT indikasyonuyla hem FDA izni (2004) hem de CE Mark (Conformité Européenne, Avrupa Birliği ülkelerinde kullanım izni, 2005) alan dünyanın ilk yapay kalp teknolojisi olma şerefine erişti. Bu arada Jack Copeland, Dr. Marvin J. Slepian ve biyomedikal mühendisi Richard G. Smith ile teknolojiyi SynCardia Systems, Inc. markası altında ticarileştirmişti (2001).[22] SynCardia'nın taşınabilir güç kaynağı Freedom, 2010 yılının Mart ayında klinik deneylerde kullanılmaya başladı ve aynı yıl ABD'de enerjisini Freedom ile sağlayan CardioWest yapay kalbini taşıyan ilk hasta taburcu edildi (3 Mayıs 2010). Syncardia sisteminin Türkiye'de ilk kullanımı, Mustafa Özbaran (Ege Üniversitesi, İzmir) tarafından gerçekleştirildi (30 Eylül 2010).[23] Yurdumuzda yapay kalple hastane dışında yaşabilecek kadar iyileşebilen ve sonunda nakil yapılan ilk BTT uygulaması ise, biventriküler yetmezlik tablosu ile gelen Ömer Bayrak isminde 45 yaşındaki bir idiyopatik dilate kardiyomiyopati olgusunda Süha Küçükaksu tarafından yapıldı (Florence Nightingale Hastanesi, Istanbul, 21 Mart 2011).[24] Hasta postoperatif 60. günde taburcu oldu ve, vücut yüzey alanının normalden çok yüksek olması sebebiyle, ancak pompayla 1172 gün yaşadıktan sonra transplante olabildi. SynCardia'nın takıldığı yurdumuzun ilk, Avrupa'nın ikinci kadın olgusu, Rüçhan Akar tarafından gerçekleştirildi (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 28 Eylül 2012). Hatice Uslu adındaki 36 yaşındaki hasta, 1 yıl önce geçirdiği aort kapak değişiminden sonra giderek ilerleyen sağ ve sol kalp yetmezliğine girmiş, emplantasyon öncesi ECMO kullanımını gerektirmişti.[25] Bu prosedürden 3 hafta kadar sonra, Türkiye'nin ilk pediyatrik TAH olgusu Öztekin Oto (Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir) tarafından BTT indikasyonuyla 17 yaşında biventriküler yetmezlik geliştiren Yusuf Eneç isimli bir hastada gerçekleşti. Hasta postoperatif 6. haftada Freedom Portable Driver ile hastaneden taburcu edildi ve pompada uzun süre kaldı.[26] Haşim Üstünsoy'un (Gaziantep Üniversitesi) bir hastasında ise TAH sonrası başarılı EVAR (Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair) yapıldı. Bu sonuçlar diğer merkezleri de teşvik edecek, Şubat 2014 tarihine kadar SynCardia TAH Türkiye'deki 9 merkezde toplam 25 kez kullanılacaktı.

Penn State Heart (Hershey, Pennsylvania): Hershey Tıp Merkezi'nin (Penn State University) Kalp Araştırmaları Programı, William Pierce tarafından, parçalı (segmented) poliüretan uzmanı James H. Donachy ve kalp-damar simülasyon devreleri (Mock Circuit) uzmanı Gerson Rosenberg'in katılımıyla 1970 yılında kuruldu. Ekibin ilk başarısı, geliştirilen yapay kalbin sol tarafını kullanarak bir hastayı kardiyojenik şoktan çıkarmak ve taburcu etmek oldu (1975); Pierce-Donachy adı verilen ve elektrik motoruyla işleyen bu SVDP sonraları oldukça popüler olacaktı. Total protez ise, 1983 ve 1984 yıllarında ET (Extra Terrestrial veya Electric Total) ve David adı verilen buzağıları 222 ve 354 gün yaşatarak rekorlar kırdı. Yapay kalp BTT endikasyonuyla Ekim 1985, Mart 1986 ve Mart 1987 tarihlerinde, sırasıyla, Antony Mandia, Robert F. Creswell ve John Urban ismindeki hastalara takıldı. Bunlardan sadece ilki 10 günlük destek sonrası donör kalbine kavuştu fakat yeni kalbiyle ancak bir hafta yaşayabildi. Creswell ve Urban ise cihazda sırasıyla 397 ve 11 gün yaşadıktan sonra öldüler. Bu süreçte Hershey Tıp Merkezi, 3M Health Care Systems ile ortaklık kurarak NIH'in en az 5 yıl süreyle kullanılabilecek yapay kalp geliştirme programlarını desteklemek için açtığı 22 milyon dolarlık fon çağrısına teklif göndermişti. Mart 1987'de açıklanan sonuçlara göre, Hershey-3M konsorsiyumu, Kolff Associates-Utah Üniversitesi, Nimbus-CCF ve AbioMed-THI kazanan ortaklıklar olmuş, her birinin payına gelecek 5 yıl için 5.7 milyon dolar düşmüştü. Bu başarıya rağmen Pierce, SVDP'ye odaklanmaya karar vererek Hershey'den ayrıldı (1989). Onun boşluğunu dolduran meslakdaşı Walter Pae, Holly isimli buzağıyı 1 yıl 23 gün süresince total protezde yaşatarak yeni bir dünya rekoru kırdı (1991). Bunun hemen akabinde, tamamen vücut içine çekilen teknoloji Winston adlı buzağının 118 gün yaşamasını sağladı. Bu başarılar sayesinde Penn State-3M, 1993'de yapılan ilk elemede yarışta kalabilen 3 ortaklıktan biri olmaya hak kazanıp ikinci 5 yıllık dönem için 5,4 milyon dolarlık ilave fonla ödüllendirildi (Bu aşamada Nimbus-CCF yarıştan elenen ilk ortaklık oluyordu). Pae aynı başarı grafiğini 1993-98 arasında

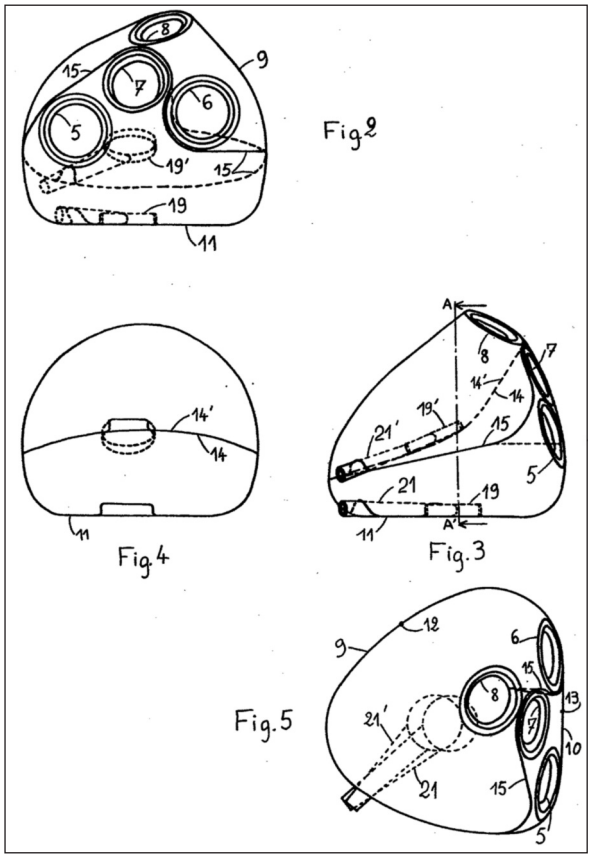
yakalayamayınca Penn-3M 1998'deki ikinci elemeden yenik ayrıldı. Bunun üzerine Pae, Whitaker Foundation'dan kazandığı 1 milyon dolarlık hibe ile kurduğu Biyomedikal Mühendislik Eğitim Merkezi'nde kendi imkanlarıyla 2 yıl daha dayandı fakat 2000 yılında teknolojiyi rakiplerinden AbioMed'e devretmek zorunda kaldı.

AbioCor (Danver, Massachussetts): NIH'in 1965 çağrısını kazanan şirketlerden Avco-Everett Research Laboratories'in (Everett, Massachussetts) bünyesinden ayrılan David M. Lederman, 1981 yılında Applied Bio-Medical Corp. firmasını kurmuş, firmanın adını 1987'de Abiomed olarak değiştirmişti. O yıllarda Yapay Kalp piyasının tartışmasız hakimi olan CardioWest daha çok BTT endikasyonunda kullanıldığı için, rekabetçi kalmak isteyen Lederman hayat boyu destek (Destination Therapy, DT) üzerinde yoğunlaşmıştı. Altı yıllık bir sürede mühendis Bob Kung tarafından geliştirilen dünyanın ilk elektrohidrolik tamamen emplante edilebilir total kalp proteziyle NIH'in 1987'de açtığı Yapay Kalp çağrısına katılıp kazanan AbioMed, 10 yılın sonunda 3 rakibini de eleyerek yarışta tek başına kalma başarısını gösterecekti. Bu on yılın ilk 9'unda protezin emplantasyon tekniği Bud Frazier tarafından Houston'da geliştirilmiş ve biyolojik performans testleri CVSRL'de yürütülmüştü. Son bir yıl boyunca Frazier'ın ekibi R. Dowling ve L. Gray'in Jewish Hospital'daki (Louisville, KY) elemanlarını da eğitmişti. THI'da yapılan 50 yi aşkın buzağı deneyinin sonuçlarıyla FDA'ye başvuran AbioMed, pilot klinik iznini 2001 yılının ilk aylarında aldı (Şekil 7). Aynı yılın Temmuz ayında, Pilot faz kapsamındaki ilk AbioCor emplantasyonu, Dowling ve Gray tarafından, Robert Tools adında 59 yaşında bir emekli öğretmen üzerinde gerçekleşti.[27] Devam eden süreçte protez toplam 7 irreversibl son dönem biventriküler kalp yetmezliği olgusunda kullanıldı. Bunlardan biri koagülopati sebebiyle intraoperatif, bir ikincisi aprotinin reaksiyonundan dolayı erken ölümle sonuçlandı; diğer üç hasta protez desteğinde 56, 142 ve 151 gün kaldıktan sonra sırasıyla çoklu organ yetmezliği, serebrovasküler aksidan ve yine çoklu organ yetmezliğinden kaybedildi. Protezle taburcu edilebilen iki hastadan biri olan Tom Christerson cihazda toplam 17 ay yaşayabilse de, her iki olguda da protez kaynaklı trombus dislokasyonuna sekonder masif beyin enfarktı ölümle sonuçlandı. Pıhtının sol atriyal kondan orijine olduğu düşünülerek yapılan değişiklikler 7 ek olgu üzerinde denendi fakat sonuçlar ilk yediden farklı çıkmadı. Toplamda 14 olgunun ortalama destek süresi 5 ayın biraz üstünde kalmış, ciddi tromboembolik epizodların önüne geçilememişti. *Ad hoc* toplanan bir FDA ekspertiz paneli, yan etkilerin çok fazla ve yaşam kalitesinin çok düşük olmasını gerekçe göstererek 6 lehte oya karşı 7 oyla AbioCor teknolojisinin DT endikasyonuyla ABD dahilinde pazarlanmasına onay vermeyi reddetti (Haziran 2005).

CarMat (Paris, Fransa): "Mitral kapak cerrahisinin babası" ve çeşitli biyoprostetik kapakçıkların mucidi Fransız Allain F. Carpentier (Georges Pompidou European Hospital, Paris), biomimetik (anatomiye uygun) geometride bir yapay kalp protezinin ilk eskizlerini 1985 yılında üretmişti (Şekil 8). Carpentier, teknolojiyi hayata geçirmek için mikroelektronik karmaşık sistem tasarımı konusunda Avrupa'nın en ileri düzeydeki Ar-Ge firmalarından biri olan Matra firması ile 1990'ların başında anlaştı. Böylece kurulan CARpentier-MATra (CARMAT) şirketi, Truffle Capital isimli risk sermayesi şirketi aracılığıyla finansal destek sağlayarak üretim, geliştirme ve test çalışmalarına başladı. Elektrohidrolik sistemle ve taşınabilir Lityum iyon pilleriyle işleyen ilk prototip Ekim 2008'de ortaya çıktı. Cihazın ilk klinik uygulaması Carpentier tarafından 76 yaşında bir erkek hastada yapıldı (18 Aralık 2013). Hastanın ancak 74 gün yaşayabilmesi üzerine, ameliyat tekniği ve pompa teknolojisinde yapılan değişiklikler ikinci prosedürün



ŞEKİL 7: BVS5000 Sol Ventrikül Destek Pompası (solda) ve AbioCor Total Kalp Protezi (AbioMed, 1998).



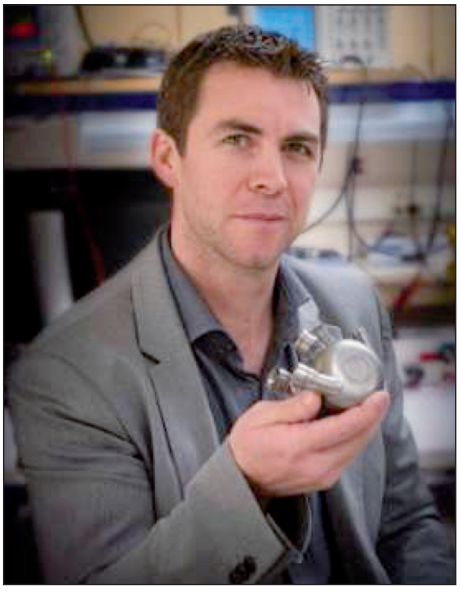
ŞEKİL 8: CARMAT yapay kalp protezinin patent çizimleri: Patent No. 2 585 250, Institut National de la Propriété Industrielle (26/7/1985).

yapılmasını biraz geciktirdi. Nihayet 5 Ağustos 2014 tarihinde Nantes Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan ikinci girişim daha başarılı oldu ve hasta 19 Ocak 2015 tarihinde taburcu edilebildi. Bu ve 8 Nisan 2015'de emplante edilen üçüncü bir hasta, bu yazı basıma girerken hayatta idiler.

BivaCor (Houston, TX): Frazier, AbioCor klinik çalışmalarının FDA tarafından dondurulduğu ve tek aktif imalatçı SymBion'un rutin satıştan başka herhangibir Ar-Ge faaliyeti göstermediği 2004-5 yıllarında, çift SVDP kullanarak bir yapay kalp oluşturma fikri üzerine odaklanmaya başlamıştı. Servisine 2004 yılında katılan William (Billy) Cohn ile beraber, kuzu ve buzağı modellerinde yürüttüğü fizibilite çalışmaları olumlu sonuç veriyordu.[28,29] Frazier bu deneylerde, pulsatil yerine avuç içine sığabilen hatta başparmak boyunu geçmeyen ebatta, düz akımlı, santrifüj veya eksenel rotorlu pompalar kullanıyordu. Güncel pulsatil pompa paradigmasından radikal bir sapma niteliğindeki bu "çift düz akımlı pompayla yapay kalp" (Dual Pump Continuous Flow Total Artificial Heart, CF-TAH) projesiyle NIH'e başvuran Frazier, olumlu yanıt alarak 6 milyon dolarlık bir federal fon kazandı (2006). Cohn'un geliştirdiği yaratıcı aksesuarlarla birbirine bağlanan ve atriyal dokuya anastomoze edilen çift pompa düzeneklerinin total sirkülatuar asist sağladığı 70'e yakın deneğin ekserisi koşu bandına çıkabilecek kadar iyileşiyor, elektif sonlandırılan çalışmalarda nekropsi sonuçları kronik nabızsız fizyolojinin olumsuz son organ etkisinin olmadığını gösteriyordu.[30] Ne yazık ki, çalışmalarına nezaketen eski cerrahi şefi DeBakey ve ekibini de dahil etmiş olan Frazier, bu inceliğinin cezasını kısa zamanda çekecekti. DeBakey'nin ekibinden Alman asıllı Matthias Loebe, Frazier'ın kendisine ödünç verdiği bir düzeneği, dializ akses açılırken aniden kardiyojenik şoka girip arest olan, ve ECMO esnasında biventriküler yetmezlik ve çoklu organ disfonksiyonuna giren 25 yaşındaki bir erkek olguda uygulayıverdi (3 Mayıs 2010). Üstelik bu, Frazier'ın 2003'de SVDP takıp 749 günlük destekten sonra transplante etmiş olduğu bir hastasıydı. Tekniği ancak bir iki kere, o da başkası tarafından buzağıda uygulanırken görmüş, ve post-op tedavinin inceliklerini öğrenmek için bir daha THI hayvan laboratuarına uğramaya tenezzül etmemiş olan Loebe'nin hatalar yapmış olması kaçınılmazdı. Nitekim, ameliyat esnasındaki asendan aort diseksiyonu için uygulanan kısa süreli derin hipotermi, Cohn'un özel tasarladığı atriyal konlar olmaksızın yapılan anastazmozlardan emilen hava, sağ-sol pompa devir ayarları sırasında atriyanın defalarca kollape olması gibi teknik problemlerin sonucunda ciddi embolik travmalara maruz kalan hasta ameliyat sonrası hiç uyanamayacak ve bir haftalık destek sonunda pompalar mecburen fişten çekilecekti. Sonuç tipik bir "doktor medyaya, hasta mezara" örneğiydi. Bu olayı muhtemelen "DeBakey'nin 41 sene geciken intikamı" olarak değerlendiren Frazier istifini bozmayacak, hiçbirşey olmamış gibi deneylere devam edecekti . Cohn ile birlikte yapacakları ilk klinik uygulama, amyloidoz teşhisiyle gelen ve transplantasyona kontrendike olan 55 yaşındaki Craig Lewis üzerinde, 10 Mart 2011'de gerçekleşti. İki gün içinde extübe olan hasta pompayla 6 hafta yaşadı; fakat hastalığının böbreklere yayılması sonucu, ailesinin arzusuyla pompadan çıkarıldı. Böylece Frazier, Loebe'ye rağmen, mucidi olduğu yöntemin klinikte ilk başarılı uygulayıcısı oluyordu (Şekil 9).[31] Aynı yılın Eylül ayında Frazier, Houston'un tanınmış bir işadamından 2.5 milyon dolarlık karşılıksız bir hibe aldı ve bu parayla Brisbane'li (Avustralya) genç mühendis Daniel Timms ve onun Alman, Avustralya, Brezilya ve Japon asıllı mühendislerden oluşan 7 kişilik ekibini THI'da kurduğu Yapay Kalp Merkezi'ne transfer etti. Timms, Brisbane'de 2008 yılından beri, BiVACOR is-



ŞEKİL 9: Frazier ve Cohn çift HM-II'li yapay kalp ile (THI, 2011).



ŞEKİL 10: Daniel Timms ve BiVACOR (THI, 2015).

mini verdiği ve avuç içini anca dolduran, çift santrifüj pompadan oluşan manyetik rulmanlı bir yapay kalp üzerinde çalışıyordu.[32] Liderliğini Frazier, Cohn ve Timms'in yaptığı THI ekibi, pompanın 3-D yazıcıda plastikten üretilen bir prototipiyle buzağıda birkaç günlük bir *in vivo* performans denemesi Temmuz 2012'de yapabildi (Şekil 10). Sonraki yıllar, üretilen değişik titanyum prototiplerin birbiri ardından mühendislik laboratuarında ve hayvanlarda denenmesi ve pompanın geometrisinin bu iterasyonlarla ideale yakınsanmasıyla geçti; böylece teknolojinin FDA başvurusu için gerekli veriler toplandı. Total kalp protezinin geleceği de, SVDP'lerinki gibi, düz akım teknolojisi üzerine kurulacak gibi durmaktaydı.[33]

SOL VENTRİKÜL DESTEK POMPALARI (SVDP)

Mevcut SVDP tasarımları pompa çıkışındaki sıvı basıncı-debi ilişkisine göre yer-değiştirmeli (displacement) ve dinamik (rotary); rulman yapısına göre ise 1., 2. ve 3. kuşak olarak kategorilendirilmektedir (Şekil 11). Yer-değiştirmeli pompalar, sıvıyı kapalı bir hacim içinde hapsedip kapalı hacmin dış yüzeyine piston, diyafram veya diğer bir mekanik sistem aracılığıyla ritmik kuvvet uygulayarak sıvının ötelenmesini sağlayan ve böylelikle pulsatil kan akışı yaratan sistemlerdir. Her vuruda (pulse) kan akışının tek yönde (karıncıkdan aort istikametine) gerçekleşmesi için kapalı hacmin giriş ve çıkışına çek valfler (kapakçıklar) yerleştirilir. Dinamik pompalar ise dönen bir rotorun üzerine monte edilen kanatların (bıçak) kinetik enerjisini kana aktararak basınç artışı (pompa basma yüksekliği) ve sürekli akış (debi) sağlayan, bu sebeple de çek valfı (kapakçık) ve diyafram gerektirmeyen pompalardır. Valf ve diyaframlar malzeme yorulmasından dolayı sıklıkla arızalanabileceği için, dinamik pompalar pulsatil pompalara oranla daha uzun ömürlü olabilirler; ayrıca boyutları daha küçük olduğu için implantasyon ve taşınabilirlik kolaylıkları sunarlar.

Dinamik pompalarda kan debisinin giriş basıncına (sol ventrikül basıncı, pre-load) oranlı olarak değişme özelliğinden dolayı, pompa debisi fizyolojik ihtiyaca göre (diyastol sonu sol atriyum basıncı veya sol ventrikül hacmi) otomatik olarak ayarlarlanır. Dinamik kalp pompaları bu gibi avantajları sayesinde son yıllarda yer-değiştirme pompalarına göre daha fazla tercih edilmektedir. Dinamik kalp pompaları rotor, kanat, pompa giriş ve çıkış geometrisi gibi tasarım özelliklerine göre eksenel akım (axial) veya santrifüj (centrifugal) olmak üzere 2 sınıfa ayrılmaktadır. Hemodinamik performanslarına göre, eksenel pompalarda düşük basma basıncı-yüksek debi, santrifüj pompalarda ise yüksek basma basıncı-düşük debi sağlanabilmektedir. Eksenel akım pompaları, daha küçük profilli ve hafif olup implantasyon kolaylığı sağlamaları ve hastanın hareket kabiliyetini artırmaları; ilaveten rotor ve kanat yapısı sayesinde daha az enerjiye ihtiyaç duyarak daha ufak boyutlu ve hafif pillerle çalışabilmeleri sebebiyle genelde



ŞEKİL 11: SVDP'lerin rulmanlarına göre sınıflandırılması.

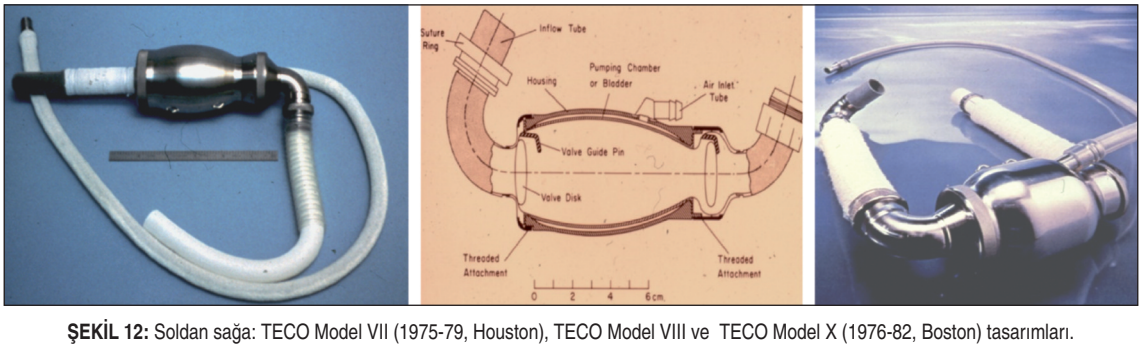
santrifüj pompalara tercih edilmektedir. Genellikle yer değiştirmeli pompalarda kullanılan 1. kuşak rulmanlar, kan akışından bir diyafram ya da plastik torba ile yalıtılmış durumdadırlar ve makine yağı ile yağlanırlar. Bu sistemde, diyafram veya torbanın yorulma gerinimleri altında yalıtkanlığını yitirmesi sık sık makina yağının kana karışmasına yol açtığından, pompa uzun ömürlü değildir. Dinamik pompalarda kullanılan ikinci kuşak rulmanlar, kan akış yoluna yerleştirilebildikleri için makina yağı ile yağlanma gereğini ortadan kaldırır. Yine dinamik pompalar için tasarlanan üçüncü kuşak rulmanlarda ise rotor, stator içinde manyetik süspansiyon (levitasyon) sistemi ile askıya alınıp döndürülür. Haliyle bu teknolojiyle rotor şaftının ağırlığını taşıyan klasik rulman konsepti tamamen terkedilmiş olup rulman aşınma arızaları ve sürtünme kayıpları tamamen yokedilmiştir. Yine de, halen deneme safhasında olan bu radikal teknoloji zaman zaman "gereğinden fazla teknoloji"nin yol açtığı arızalardan muzdarip olmaktadır.

BİRİNCİ KUŞAK SOL VENTRİKÜL DESTEK POMPALARI

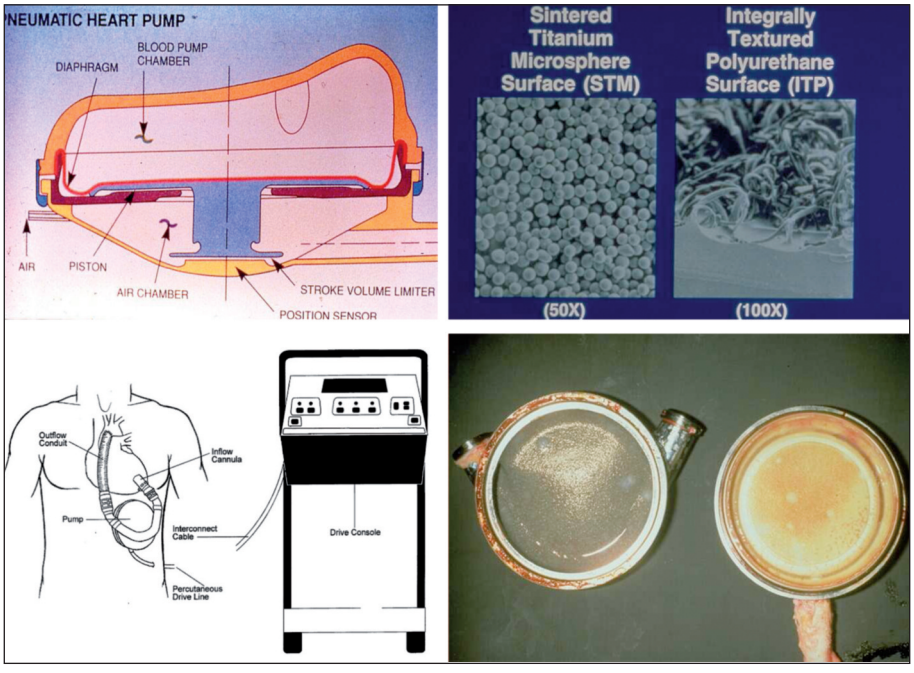
BioMedicus (Düz akım, Santrifüj); Minnesota'lı kalp cerrahı Harold Kletschka, EH Rafferty (Syracuse Üniversitesi, NY) ile işbirliği yaparak tasarladığı santrifüj pompanın DeBakey'nin roller pompasından daha az hemolize sebebiyet verdiğini kanıtlamıştı (1967).[34] Pompanın teorik temelleri, Perry L. Blackshear ve Frank D. Dorman tarafından (Minnesota Üniversitesi, Minneapolis) geliştirilen "Vortex Pompasından" örnek alınmıştı.[35] İkili, BioMedicus şirketini kurarak hem Kletschka-Rafferty pompasının, hem de onun intrakorporeal kullanıma adapte edilen miniyatürize versiyonunun (Alpha Pump) endüstriyel üretimine başladılar (1970). BioMedicus pompasının ilk klinik uygulaması aynı yıl THI'da Denton Cooley'nin cihazı sol dolaşıma kısa dönem destek için kullanmasıyla gerçekleşti. Yine o yıllardan başlamak üzere, Avustralya asıllı William Golding (CCF) asistolik buzağılarda 2 ekstracorporeal pompayı kronik (34 güne kadar) total sirkülatuar destek için kullanıyordu.[36] Deneklerdeki başarısından cesaret alan Golding, tekniği kliniğe taşıyarak post-kardiyotomi kardiyak şok olgularına BioMedicus pompasıyla sirkülatuar destek vermeye başladı. Gelecek 10 yıl boyunca 6 olguluk bir seride sol ventrikül apeksi ve asendan aort arasına ektrakorporeal pozisyonda yerleştirdiği cihazı 72 saatten 168 saate kadar başarıyla kullandı. Golding böylece, DeBakey'nin 15 yıl önce pulsatil bir pompayla elde ettiği başarıyı sürekli akımlı bir pompa kullanarak tekrarlıyor, miyokardiyal fonksiyonun nabızsız uzun dönem dolaşım desteğiyle de geri kazanabileceğini (myocardial recovery) belgeliyordu.[37] Öte yandan Bud Frazier, Alpha Pump'ı transkütan enerji aktarımı (Transcutaneous Energy Transmission, TET) sağlayan manyetik kaplinlerle entegre etti ve pompanın ilk intrakorporeal kullanımını gerçekleştirdi (1985). Domuzlar üzerinde yürüttüğü akut (3-6 saat) ve kronik (5-7 gün) deneylerde transkütan kaplinlerin lokal dermal nekroza yol açması üzerine Frazier, klinik uygulamalarda ekstrakorporeal desteğe dönmeye karar verdi. İlk 4 olguda (2-169 saat) arzuladığı hemodinamik performansı sağlayamasa da, Frazier'ın ilk klinik başarısı bir BTT uygulaması kapsamında gerçekleşti (Mayıs 1989).

Sirkülatuar areste giren 9 yaşındaki bir erkek transplant adayında, normotermik parsiyel kardiyopulmoner baypas desteği altında, BioMedicus BP-80 cihazı sol ventrikül-proksimal asendan aort arasına enterpoze edildi. Cihaz, minimal kardiyak aktiviteye rağmen, 12 saat sonra uygun bir donör organı çıkana kadar hastanın dolaşımını destekledi: Transplant başarıyla gerçekleşti ve hasta normal yaşamına geri döndü.[38] Bu tecrübe üzerine, Frazier'da sürekli akımlı SVDP'lere yönelik derin bir ilgi ve hayranlık oluşacak, belki de bu sayede HemoPump, HeartMate-II ve HeartWare dahil olmak üzere birçok sürekli akım teknolojisinin geliştirilmesinin önü açılacaktı. Öte yandan Kletschka'nın şirketini tıbbi malzeme üreticisi Medtronic'e (Minneapolis, MN) devretmesiyle (1989), kurumsal bir firmanın satış ve pazarlama gücünden aldığı momentumla, klasik ekstrakorporeal BioMedicus dünyadaki tüm açık kalp ameliyatlarının yarısından fazlasında kalp-akciğer makinaları kapsamında kullanılmaya başlanacak ve en çok satan kalp pompalarından biri statüsüne erişecekti.

HeartMate-IP 1000 (Pulsatil, Pnömatik): NIH'in 1966 çağrısını kazanan 6 firmadan biri olan Thermo Electron Corporation (TECO, Wortham, Massachussetts), yapay kalp, SVDP ve nükleer enerji konvertörleri tasarlamaya odaklanmıştı. Proje yürütücüsü Victor L. Poirier liderliğinde yürütülen çalışmaların sonucu kısa zamanda ortaya çıkarılan sayısız DeBakey tipi klasik (sack-type, pnömatik) SVDP prototipinin çeşitli teknik ve tıbbi kriterlere istinaden elimine edilmesinden sonra, sadece Model VII (intraabdominal) ve Model X (paratorasik) pompaların *in vivo* performans testlerinin yapılmasına karar verildi. Her iki modelde de, dış hazne titanyum, kan torbası Biomer, giriş-çıkış kanülleri Dacron'dan imal edilmişti. Giriş kanülü ventriküler apeksden çıkıp diyaframı geçerek pompaya giriyor, çıkış kanülü ise abdominal aorta bağlanıyordu (Şekil 12). Hayvan deneyleri Jack Norman ve William F. Bernhard tarafından Boston Medical School deneysel laboratuarında (Boston, MA) başlatıldı (1967) ve iterasyonlar oldukça uzun süre devam etti.[39,40] Poirier, Cooley'nin 1972'de CVSRL'i kurması üzerine, hayvan deneylerinin Boston'a ilaveten THI'da da yapılmasını teklif etti. Cooley'nin teklifi tereddütsüz kabul etmesi üzerine, Norman Houston'a transfer olarak CVSRL'in başına geçti ve TECO Model VII SVDP'nin (abdominal SVDP, ALVAD) laboratuar deneyleri THI'da başlatıldı. Üç yıl süren ortak deneylerin sonuçları NHLBI komitesine sunuldu (Mart 1975) ve tarihteki ilk federal destekli klinik SVDP çalışmasının başlatılması için resmi onay alındı (NHLBI Contract NOI-HV-7-2936).[41] Kardiyotomi sonrası oluşan bir kardiyak şok olgusunda ilk TECO Model VII'nin THI'da takılmasıyla başlayan çalışma (Aralık 1975), 20. ve son olgunun emplante edilmesiyle sonlandırıldı (Ekim 1979). Seriye dahil edilen toplam 15 erkek, 5 kadın olgudan sadece üçünde ortalama 1 haftalık dolaşım desteğinden sonra sağ ve sol ventriküller tamamen iyileşip pompa başarıyla çıkarılmıştı.[42] Bunlara ilaveten, ventriküler kontraktür tanısıyla istisnai ve acil olarak protokole alınan bir olguya, pompada 6 gün desteği takiben kalp ve böbrek transplantı yapılmış, böylece asistolik bir tabloda ilk defa bir SVDP BTT amacıyla kullanılmıştı.[43] Aynı klinik protokolun Boston ayağında (1976-82), paratorasik TECO Model X 5 hastanede toplam 22 olguya takılmış, bunlardan sadece 1 tanesi uzun süreli yaşayabilmişti.[44] Protokolün tüm çalışmalarının sonuçlanmasıyla Norman Boston'a dönmeye karar vermiş, ondan boşalan CVSRL direktörlüğüne Bud Frazier geçmişti (1982). Klinik protokol sürerken NIH, SVDP güç kaynağı ve kontrol mekanizmalarının elektrikli enerji konvertörleri kullanılarak minyatürize edilmesini öneren iki çağrı açmıştı (Request for Proposals, RFP, NHLBI-HV-77-8 ve 77-9, 1977). TECO her iki çağrıya teklif göndererek iki fonu da kazandı (çağrının ikinci kazananı Stanford Üniversitesi ile işbirliği yapan



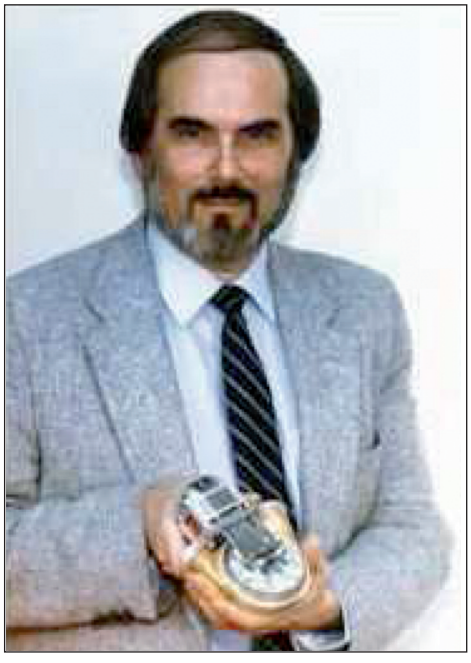
ŞEKİL 12: Soldan sağa: TECO Model VII (1975-79, Houston), TECO Model VIII ve TECO Model X (1976-82, Boston) tasarımları.



ŞEKİL 13: TECO Model 14-3 HeartMate IP-1000. Şematik kesit (sol üst), sinterli titanyum hazne ve tiftik poliüretan diyaframın iç yüzeyleri (sağ üst), hasta vücudunda pompanın yerleştirilmesi ve konsol bağlantıları (sol alt), ve kanla temas eden yüzeylerde psödo-neointima oluşumu.

Peer Portner olmuştu). Bu ivmeyle cesaretlenen TECO üst yönetimi, firma bünyesinden Thermedics şirketini oluşturarak, Senior Vice President mevkiine Poirier'yi getirdi (1983). Poirier, mühendislik ekibinin başında hem pnömatik eylemciyi elektriğe dönüştürme projesinde çalışıyor, hem de yeni bir pnömatik model geliştiriyordu. TECO 14-3 diye adlandırılan yeni intra-abdominal pnömatik tasarımın haznesi yine titanyumdan imal edilmiş fakat Biomer kan torbasının yerini bir diyafram almıştı. Fleksibl poliüretan malzemeden imal edilen diyaframın kanla temas eden üst yüzeyi poliüretan fibrillerle (Integrally Textured Polyurethane, ITP) döşenmişti. (Şekil 13). Diyaframın alt yüzeyine vücut dışındaki bir kompresörden basılıp geri emilen hava basıncı, sistol ve diyastolde diyaframın yukarı-aşağı hareketini sağlıyordu. Haznenin kanla temas eden iç yüzeyine ise, yine titanyumdan imal edilmiş mikron çapında küçük küreler (sintered titanium) yapıştırılmıştı. Adı sonradan HeartMate IP-1000 olarak değiştirilen modelin BTT endikasyonunda FDA izni 1986 yılında alınabildi. HeartMate'in post-infarct 47 yaşındaki bir erkek olguya 7 Ocak 1986 günü takılmasıyla başlayan süreç, 7 Temmuz 1990 tarihinde 22. ve son hastanın emplante edilmesiyle sona erdi. Seri dahilindeki 18 hasta ortalama 80±74 gün ve toplamda 1400 gün süreyle pompa desteğinde kalmış, bunlardan 15'i başarıyla transplante edilmişti.[45] Frazier'ın önerisiyle protokole sonradan dahil olan 12 olguda pompanın organ fonksiyonlarının çok bozulmadan takılmasına özen gösterildi ve, bunlardan 11'ının post-transplant sürvisi anlamlı derecede uzatılabildi. Böylece ilk defa gündeme gelen SVDP zamanlaması, ilerde kardiyologlar ve cerrahlar arasında çok tartışılacaktı.[46] Protokolün başka merkezlere genişletilmesiyle 1985-94 arasında toplamda 116 olgu HM IP-1000 ile tedavi gördü. Veri analizi sürecinde bir kıvrak zeka örneği de Poirier'den geldi ve, pompanın takılma kriterlerine uyan fakat çeşitli sebeplerden (kanser, yaş, psikolojik statü, sosyal destek, vs) transplant listesine alınamayan 48 olgu kontrol grup olarak kabul edildi. Toplam 162 olguluk seride (116 SVDP, 48 kontol) olumlu sonuç (transplant sonrası uzun vade sorunsuz-Adverse event- ve kaliteli yaşam), SVDP grubunda %71, kontrol grubunda %33 olarak hesaplandı. Sonuçlardan HeartMate IP-1000 LVAS'in emniyet ve etkinliğine (Safety and efficacy) ikna olan FDA, teknolojinin BTT endikasyonunda kullanımı 1994 yılında onayladı.

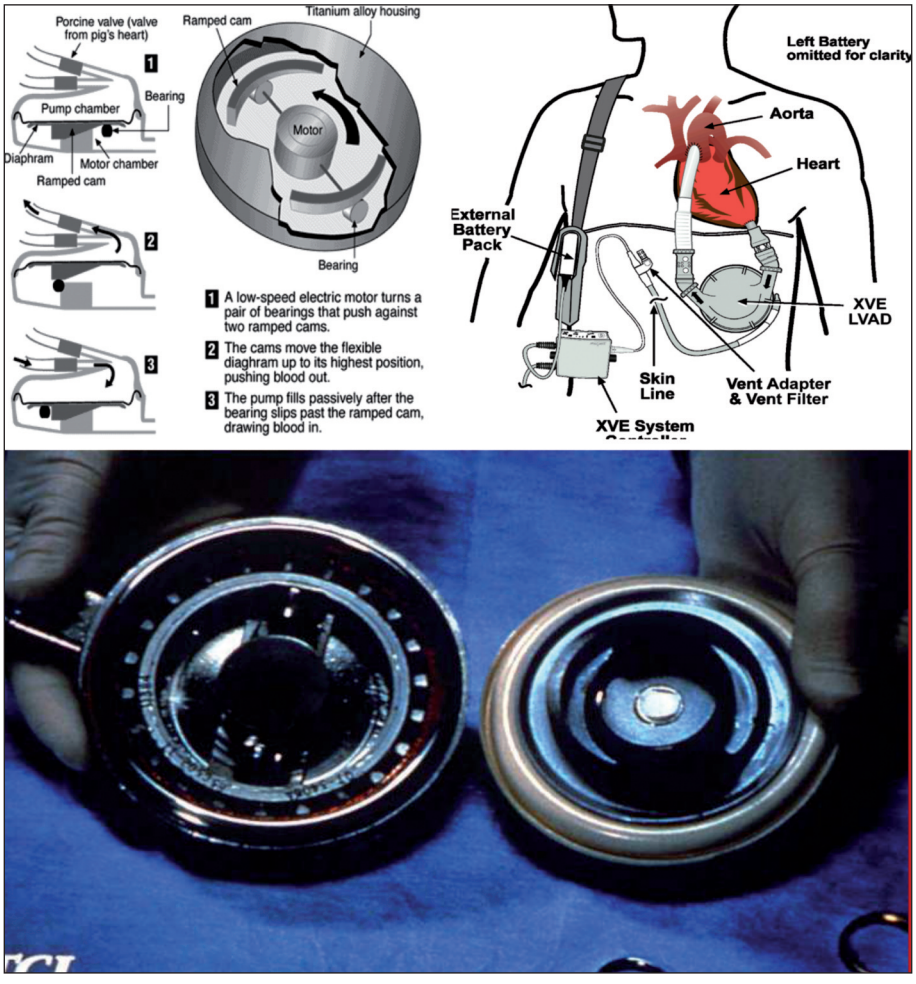
Novacor (Pulsatil, Elektrik): Andros, Inc. (Berkeley, CA), NIH'in 1966 çağrısını kazanmasının akabinde, enerji konvertörü alanındaki ekspertizini ve işgücünün



ŞEKİL 14: Doç.Dr. Peer Portner, kendi tasarımı Novacor pompası ile (Palo Alto, 1977).

önemli bir kısmını nükleer ve elektrik enerji sistemleri tasarımına kanalize etmişti. Bu çalışmaları yöneten kıdemli fizikçi Peer Michael Portner ilk olarak 1960'lı yılların başından beri var olan solenoid valf teknolojisini minyatürize etmiş, sonra da bu teknolojiyle işleyen pulsatil bir sürücünün kendi tasarladığı özgün bir SVDP ile entegrasyonunu gerçekleştirmişti (1971).[47,48] Bu başarıların akabinde Stanford Üniversitesi ile işbirliği yapan Portner, 1977'de açılan NIH çağrılarının her ikisini de kazanmıştı (çağrının ikinci kazananı Thoratec firması olmuştu). Portner, 1979 yılında kurduğu Novacor Medical Corporation, Inc. (NMI) adlı şirket üzerinden teknolojiyi ticarileştirerek hayvan deneylerini gelecek 4 yıl boyunca Stanford Üniversite Hastanesi laboratuarlarında yürüttü. NIH'in 1980'de açtığı üçüncü bir çağrı (RFP, NHLBI-80-3) elektrik konvertörün SVDP'ye entegrasyonunu içeriyordu. Portner bu çağrıyı da kazandı (diğer ödül yine Thoratec'e gitmişti) ve Novacor LVAS (Left Ventricular Assist System) adını verdiği tasarımı optimize ederek klinik deneylere hazır hale getirdi (Şekil 14). Cihazın klinik BTT izni 1984 yılında alındı ve aynı yıl, yani HeartMate-IP'den iki yıl önce, cihazla ilk klinik uygulama Phillip Oyer (Stanford University, CA) tarafından Robert St.Laurent adındaki 51 yaşında bir erkek hastada yapıldı.[49] Laurent pompayla 8 gün yaşadıktan sonra transplante oldu ve bundan sonraki 20 küsur yıl oldukça sağlıklı bir yaşam sürdü. NMI 1988'de Baxter Healthcare Corporation (Oakland, California) tarafından satın alındı. Baxter'in yerleşik kurumsal altyapısı ve tecrübeli üstyönetimi sayesinde Portner kısa zamanda Novacor'un Avrupa çokmerkezli klinik deneylerinin hayata geçirilmesini sağladı.[50] Bu çalışmaların sonucunda Novacor, BTT ve DT endikasyonlarında hastane içi ve dışı kullanım için CE Mark belgesini (1994) ve BTT endikasyonu için FDA onayını (1998) kazandı. Novacor, 2000 yılında Baxter'in bir altkuruluşu olan Edwards Life Sciences'a (Oakland, CA), kısa zaman sonra da WorldHeart Corporation'a (Salt Lake City, UT) devredildi. WorldHeart, 1996'da Ottawa Kalp Enstitüsü'nün (Kanada) Kardiyovasküler Cihazlar Bölümü'nde geliştirilen HeartSaverVAD teknolojisini ticarileştirmek ve geliştirmek için kurulmuştu. WorldHeart lisansı altında Novacor'un BTT'de kullanımı, 2000'li yılların ilk yarısına kadar devam etti ve dünya çapında kullanım hacmi 1600 olguyu geçti.[51] Firmanın çok merkezli randomize Destination Therapy (DT) başvurusu (RELIANT, **R**andomized **E**valuation of the Novacor® **L**VAS **i**n **a** **N**on-**T**ransplant Population) 2004 Haziran'ında kabul edildi ve 14 merkezde kayıtlar başladı. Halen kapanmamış olan çalışma, Kardiyak transplantasyona kontrendike son dönem yetmezlik hastalarını 1:1 oranında ilaç tedavisi ve Novacor emplantasyonu gruplarına randomize etmek üzere planlanmıştı. Dünyanın ilk elektrikle işleyen SVDP'sinin yaratıcısı Peer Portner, pompasını uluslararası platformda hala genel kabul gören iki pulsatil teknolojiden biri statüsüne getirmeyi başarıp, 9 Şubat 2009 günü Kaliforniya'nın Kensington şehrindeki evinde kansere yenildiği zaman henüz 69 yaşındaydı.

Victor Poirier: HeartMate-VE (Pulsatil, Elektrik): Peer Portner'in Novacor firması gibi, Victor Poirier'nin Thermedics firması da NIH'in 1977 ve 1980'de açılan her üç çağrısını da kazanma başarısını göstermişti. Elektrik konvertörün zaten varolan SVDP konseptine entegrasyonu nispeten kolay tamamlandı: Diyaframın altına yerleştirilen motorun rotasyonel hareketi bir kam miliyle (cam shaft) çizgisele (translational) dönüştürülüyor ve diyaframın yukarı-aşağı deplase olmasını sağlıyordu. Fakat diyastolde diyafram altında kalan havanın kısıtlı hacimde aşırı sıkışması pompayı "restriktif diyastolik yetmezliğe" sokuyordu. Pnömatik pompada bu bölme direkt ekstrakorporeal hava kompresörüne bağlı olduğu için bu probleme rastlanmamıştı. Çözüm olarak bölmenin vücut içine yerleştirilen esnek Biomer plastikten bir genişleme haznesine (compliance chamber) bağlanması önerildi. Fakat hayvan deneylerinde böyle bir haznenin gaz kaçakları yüzünden haftada asgari bir kere tekrar doldurulması gerektiği, doku enkapsülasyonundan



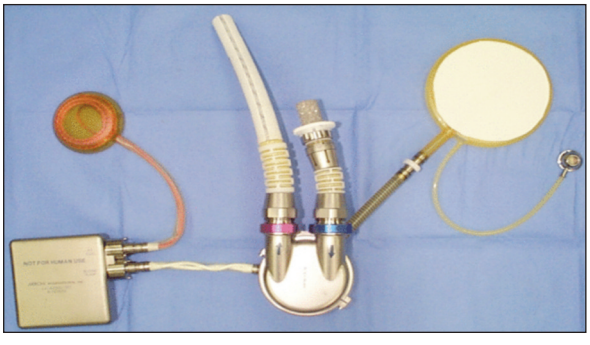
ŞEKİL 15: Heartmate I-Vented Electric. Üstte: Pompanın çalışma prensibi (solda) ve intra-abdominal pozisyonda pompa komponentleri. Altta: Pompa içi diyafram altı görünümü- Kamalı şaft (solda) ve devinimli motor.

dolayı kompliyansın giderek azaldığı, sistemin rakım değişikliklerine ileri derece duyarlılık gösterdiği gibi sorunlar ortaya çıktı. Sonunda Frazier'ın önerisiyle, kompliyans haznesini tamamen ortadan kaldırıldı ve pompanın diyafram altı bölümü pnömatik versiyondaki gibi bir kabloyla direkt olarak atmosfere açıldı. Böylece Thermedics HeartMate-I VE (Vented Electric) versiyonu ortaya çıkmış oldu (Şekil 15). Yöntem, NIH'e ilk sunulduğu zaman reddedilmiş (1984), proje Thermedics'in öz kaynaklarından finanse edilmişti. Teknolojinin BTT endikasyonunda FDA'den tek merkez (pivot) onayı alınır alınmaz Frazier pompayı Larry Heinsohn adındaki 52 yaşındaki hastada kullandı (12 Mayıs 1991). Hastanın 2 hafta içinde çoklu organ yetmezliğinden ölmesine rağmen pompa beklenildiği gibi arızasız çalışmış, otopside diyafram, kapakçıklar veya kanüllerde pıhtıya rastlanmamıştı. Bundan 5 ay sonra, 1 Ekim 1991 günü, Frazier'ın HM-VE'yi emplante ettiği Michael Templeton isimli 33 yaşındaki hasta sorunsuz bir postoperatif dönemin ertesinde hastaneden taburcu edilerek normal hayatına, hatta işine geri dönebildi (Şekil 16). Klinik protokolün BTT öngörmesine karşın Templeton çıkan kalpleri reddederek pompada yaşamayı tercih etti. Postoperatif 16. ayda geçirdiği bir bunalım sonrası kumadin almayı reddeden Templeton, 1 Ocak 1993'de evindeki sofasında ölü bulunduğu zaman, portatif SVDP ile taburcu edilebilen ilk insan olarak tarihe geçmişti bile. Başka merkezlerin de katılımıyla 86 (1992-96) ve arasında 140 (1996-98) olguluk 2 pivot seri halinde yürütülen klinik protokol FDA'den BTT için Pre-Market Approval (PMA) alınmasıyla sonuçlandı (1998). Aynı yıl Thermedics kendi bünyesi içinden Thermo CardioSystems, Inc. (TCI) firmasını oluşturdu ve Poirier yeni kurumda başkan ve CEO pozisyonlarına getirildi. Yine aynı yıl TCI HeartMate I Vented Electric (VE) sisteminin prospektif randomize Faz III deneyini başlatmak için



ŞEKİL 16: Bud Frazier (solda) ve Victor Poirier (sağda), HeartMate VE ile taburcu olan ilk hasta Michael Templeton ile (1995). Normal yaşama dönen Templeton (1996, sağdaki resim).

FDA izni alındı. Önerilen çalışma, bir SVDP'nin insan üzerindeki etkisini korelatif değil sebep-sonuç ilişkisi temelinde araştırmayı hedeflediği için bir ilki teşkil ediyor ve teknoloji açısından hayati önem taşıyordu. Kısaca "**R**andomized **E**valuation of **M**echanical **A**ssistance for **T**reatment of **C**ongestive **H**eart Failure" (REMATCH) olarak adlandırılan çalışma Mayıs 1998'de başlayıp Temmuz 2001'de, önceden kararlaştırıldığı üzere 92. ölüm gerçekleştiğinde sonlandırıldı. Çalışmada son dönem kalp yetmezliği (NYHA Sınıf IV) teşhisine rağmen transplantasyon endikasyonu olmayan 129 olgu, merkezi randomizasyonla SVDP veya optimal farmakolojik tedavi gruplarına ayrılmıştı (sırasıyla 68 vs 61 olgu). Sonuçları 15 Kasım 2001'de yayınlanan seride, bir ve iki yıllık sağkalım SVDP grubunda sırasıyla %52 ve %23 (p=0.002), kontrol grubunda ise sırasıyla %23 ve %8 (p=0.09) olarak belirlendi.[52] Ayrıca SVDP grubunda, kontrol grubuna göre, advers olay insidansi anlamlı olarak daha düşük, hayat kalitesi anlamlı olarak daha yüksekti. Aynı yılın Sevgililer Gününde Thermedics, pazarın diğer devi Thoratec ile birleşme kararı alarak TCI tüzel kişiliğini feshederek birleşik firmanın adını Thoratec olarak belirledi. Mühendislik iyileştirmeleriyle hacmi 1150 cc'ye indirilen yeni adıyla Thoratec XVE teknolojisi için FDA'den BTT onayı 2001'in Aralık ayında alındı. Yine bu dönemde, DT endikasyonunda kullanılan pompaların giriş kanülüne adapte edilmek üzere Thoratec HeartMate SNAP-VE teknolojisi geliştirildi. Pompa malfonksiyonu halinde nispeten daha az travmatik bir ameliyatla giriş kanülü apeksde bırakılarak sadece pompa kısmının değiştirilebilmesine imkan sağlayan bu



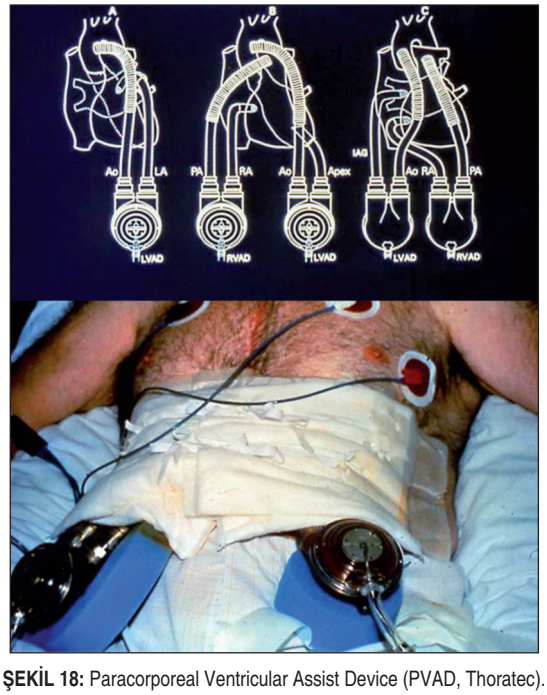
ŞEKİL 17: LionHeart SVDP sistemi (Arrow Int.). Elektrik konverter ve transkütan şarj ünitesi (solda), pompa, ve kompliyans haznesi (sağda).

aksesuar için DT onayı Kasım 2002'de alındı. ABD'nin batı yakasında (Stanford, CA) geliştirilen Novacor LVAS ve doğu yakasında (Wortham, MA) geliştirilen Thoratec HM-VE teknolojileri, hem mekanik güvenirlilik (reliability) hem de hastaların normal üretken yaşamlarına dönmelerine izin vermeleri bakımından 90'lı yıllarda tüm SVDP pazarına hakim olacaklardı.

Arrow LionHeart (Pulsatil, Pnömatik): Hershey'de (PA) Pierce ve ekibinin geliştirdiği Pierce-Donachy pnömatik SVDP'nin, ilk defa 1975 yılında, geçirdiği valf değiştirme ameliyatından sonra pompadan çıkamayan 35 yaşında bir kadın hastada başarıyla kullanıldığından yukarıda bahsedilmişti. Kısa zamanda pompaya gelen yüksek talep üzerine Penn State ürünü ticarileştirmeye karar vermiş ve NHI'ın 1966 çağrısını kazanan 6 şirketten biri olan Thoratec (Pleasanton, California) firması ile anlaşmıştı (1976). Kurumun kararıyla teknolojinin

primer endikasyonu Pierce'in belirlediği "kalp-akciğer makinasından ayrılamayan miyokarda destek"ten (weaning) çok daha geniş bir potansiyel vadeden transplanta köprü (BTT) pazarı olarak belirlenmişti. Öte yandan Penn State-3M ortaklığı 1998 başında NIH tarafından yarıştan elenince, Pierce'ın yerine geçen Walter Pae Arrow International firmasıyla işbirliğine girmişti. Bu ortaklığın meyvesi olan LionHeart LVD-2000, tüm perkütan hatların elimine edilerek bütün komponentlerin vücut içine gömülebildiği dünyadaki ilk "Totally Implantable" SVDP olarak tasarlanmıştı (Şekil 17). Sistemin klinik endikasyonu, iddialı bir rekabetçi politikayla, BTT değil DT olarak belirlenmişti. Klinik öncesi deney sonuçlarının hemen akabinde, "Clinical Utility Basline Study" (CUBS, Öncül Klinik Fayda Çalışması,) adı verilen Avrupa DT çalışmaları başlatıldı.[53] Çalışma dahilindeki ilk prosedür, Reiner Körfer tarafından (Bad Oeynhausen, Almanya) 67 yaşındaki bir erkek dilate kardiyomiyopati olgusunda pompanın pre-peritoneal mevkide sol kostal marjin altına yerleştirilmesiyle gerçekleştirildi (26 Ekim 1999).[54] Sistem toplam 23 olguda kullanıldı (Ekim 1999-Aralık 2002) ve çalışma tüm hastaların 2 yıllık takip verileri tamamlanmasıyla sonlandırıldı (Mayıs 2003).[55,56] O tarihte 22 olgudan 9'u halen hayatta idi ve bunlardan yedisi pompayla taburcu edilmiş, üçü 1 ve biri de 2 yılı aşkın bir süredir pompa desteğiyle yaşamını sürdürüyordu. Tüm olguların ortalama 347 gün (17-1258) süren ve toplam 17.3 yıla tekabül eden kullanım süresince sadece 3 sistem malfonksiyonu görülmüştü. Bu bulgular, REMATCH bulgularından üstün sayılabilirdi. Fakat olguların %74'ü gibi yüksek bir oranında enfeksiyon oluşmuş, bunlarda %30 sepsis, %35 pompa kapsülü enfeksiyonu ve sıfır pompa haznesi enfeksiyonu kaydedilmişti. Üstelik LionHeart ile 1 ve 2 yıllık sağkalım oranı sırasıyla %39 ve %22 olarak gerçekleşmişti. REMATCH sonuçlarına göre oldukça düşük olan bu oranlar CUBS çalışmacıları tarafından yüksek peri-operatif riske bağlanmıştı. Aynı CUBS hasta kohortunda yürütülen ve aynı yıl (2007) yayınlanan bir başka çalışmada ise, 23 olguda 0.91 vaka/olgu-yıl geçici ve 0.46 vaka/olgu-yıl kalıcı olmak üzere toplam 1.37 vaka/olgu-yıl gözlemlenmişti. Araştırmacılar bu gözlemlerin diğer DT çalışmalarından elde edilen sonuçlara eşdeğer olduğu ve genel olarak SVDP teknolojisinde, hasta seçiminde ve hasta tedavisinde iyileştirmelerin gerekliliğine işaret ettiği sonucuna varıyorlardı. Bu arada Mayıs 2003'de yapılan CE Mark başvurusuna Kasım'da olumlu cevap geliyor ve bir SVDP teknolojisi dünyada ilk defa DT endikasyonu için onay alıyordu. Startı 28 Şubat 2001'de verilen Amerikan pilot deneyleri kötü başlayacak, yine de Penn'de pompanın takıldığı Gayle Snyder isimli bir hasta (14 Mayıs 2003), emplantasyondan 5 hafta sonra pompa desteğinde taburcu olan ilk Amerikalı hasta olacaktı (23 Haziran 2003). Protokolun pivot DT olmasına rağmen, Snyder transplant listesine konuldu (Ocak 2004) ve pompayla bir yılı aşkın bir süre idame ettirildikten sonra başarılı bir kalp nakli geçirdi (Mayıs 2004). Tüm bu gelişmelere rağmen, 2005 mali yılının ilk iki çeyreğinde tek bir pompa satışının bile gerçekleşmemesi üzerine Arrow International, halen pompada yaşayan tek bir Avrupa'lı hasta için sürdürülen teknik destek dışında, LionHeart SVDP'nin imalat, pazarlama ve satışının tamamen durdurulduğunu ve LionHeart'ın ürün listesinden çıkarıldığını açıkladı (7 Nisan 2005).

Thoratec PVAD ve IVAD (Pulsatil, Pnömatik): Pierce-Donachy pompasının haklarının Kaliforniya'daki Thoratec firmasına devredilmesinden sonra (1976), kurumsal teknoloji, mühendislik ve imalat altyapısından sorumlu (Chief Technology Officer, CTO) David J. Farrar liderliğinde cihaz optimize edilerek ismi Thoratec Paracorporeal Ventricular Assist Device (PVAD) olarak değiştirildi. Thoratec teknolojisini emsallerinden ayıran en önemli özellik, pompanın parakorporeal olarak takılacak şekilde tasarlanmış olmasıydı. İlk bakışta pompanın vücut dışında hastanın göğsünden sarkarak durması dezavantaj gibi gözükse de, bu aslında sistemin vücut yüzey alanı 1.3 m^2'ye kadar olan hastalarda,



ŞEKİL 18: Paracorporeal Ventricular Assist Device (PVAD, Thoratec).

örneğin kadınlarda ve pediyatrik olgularda da kullanılmasını sağlayan önemli bir özellikti (Şekil 18). Bi-ventriküler destek gerektiren olgularda çift pompa aynı anda sağ ve sol taraflı kullanılabiliyor, teknik arıza durumlarında intratorasik müdaheleye gerek kalmadan rahatça pompa değişimi yapılabiliyordu. PVAD'in BTT endikasyonu için tasarlanan çokmerkezli bir klinik çalışma kapsamında ilk klinik uygulamasını Donald J. Hill San Francisco'da, birkaç kilometre güneydeki Oyer'in 1984 yılında Novacor'u takmasından birkaç ay sonra gerçekleştirdi.[57] Serinin sonuçları FDA'ye 1995 yılında sunuldu ve aynı yıl teknoloji BTT endikasyonu için onaylandı. Mayıs 2000'e gelindiğinde, PVAD'in kümülatif kullanım hacmi 1.376 olguya erişmiş, maksimum destek süresi 515 gün olarak kayıtlara geçmişti. Genel analizde bu olguların 828'i BTT, 195'i post-kardiyotomi desteği, ve 353'ü hibrid kullanım için protokole dahil edilmişti. BTT grubundaki 828 olgunun 326'sı sadece sol ventriküler, 30'u sadece sağ ventriküler, kalan 472'si bi-ventriküler destek gerektirmiş; bunların %30'unda destek kalp nakliyle sonuçlanmış, 1 yıllık post-transplant dönemde sağkalım %86 oranında gerçekleşmişti. Post-kardiyotomi grubundaki 195 hastanın %38'i ortalama 80 günlük desteği takiben pompadan çıkarılabilmiş, pompadan çıkarılanların da %59'u taburcu edilebilmişti. Yine bu grupta toplam 49 hasta transplant gerektirmiş, transplantın gerçekleştirildiği 32 hastanın 23'ü taburcu edilebilmişti.[58] PVAD'in Implantable Ventricular Assist System (IVAS) adı verilen versiyonu için FDA'ye sunulan pivot klinik protokol 2001 Şubat'ında onaylandı. Aynı ayın 14'ünde Thoratec, HeartMate-I in pnömatik (IP) ve elektrikli (VE) versiyonlarını üreten ezeli rakibi Thermedics ile birleşti ve ortaya çıkan dev kuruluşun adı Thoratec olarak kaldı. Ekim 2001'de Thoratec IVAS ile başlatılan BTT çalışması Haziran 2004'e kadar sürdü; çalışma 12 merkezde 28'i erkek, 11'i kadın, toplam 39 hastayı kapsadı, ve daha önce PVAD takılmış 100 hasta kontrol olarak kullanıldı. Verilerin analizine göre başarılı destek oranları, IVAS ve PVAD gruplarında sırasıyla, BTT için %70 ve %67, post-kardiyotomi destek için %67 ve %48 olarak belirlendi.[59] Envanterinde FDA onaylı 4 pulsatil ürünüyle (PVAD, IVAS, HM-I-IP ve HM-I-VE) Thoratec artık neredeyse tüm enerjisini sürekli akışlı pompasının gelişimine kanalize edebilirdi çünkü 2000'li yılların başında tüm göstergeler gelecekte bu yeni teknolojinin pulsatil pompaları geride bırakacağına işaret etmekteydi.

Abiomed BVS5000 (Pulsatil): David M. Lederman'ın Avco-Everett Research Laboratories'den 1981 yılında ayrılıp Applied BioMedical Corp. adında bir firma kurduğundan yukarıda bahsedilmişti. Lederman, bir yandan mühendis Robert Kung ile özgün (ve kompleks) bir Yapay Kalp konsepti üzerinde Ar-Ge çalışmalarını yürütürken, bir yandan da nispeten basit olan transfüzyon pompaları ve kalp pompası kapakçıkları gibi yan ürün satışlarından nakit akışını elde etmekteydi. Bu çalışmaların sonucu geliştirilen bir SVDP teknolojisinin umulandan iyi performans göstermesi üzerine cihaz, 1987'de Bi-Ventricular Support System 5000 (BVS-5000) adı altında Avrupa'da pazarlanmaya başladı. Aynı yıl firmanın adının Abiomed olarak değiştirilmesi üzerine, ürünün marka adı da AB5000 oldu. Avrupa'daki aktivitenin bir parçası olarak cihaz yurdumuzda ilk olarak Cevat Yakut (Koşuyolu Hastanesi, İstanbul), sonrasında Oğuz Taşdemir (Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Ankara) tarafından biventriküler destek amaçlı kullanıldı (sırasıyla 1987 ve 1990). Bu olgular, sırasıyla, post-operatif 22. günde enfeksiyon ve 6. günde multiorgan yetmezliğinden kaybedildi. Kemal Beyazıt ve ekibi ise, 1990-98 yılları arasında 10 postkardiyotomi şok ve 1 posttransplant yetmezlik olmak üzere toplam 11 olguda Abiomed BVS5000 kullandıklarını, serideki destek süresinin ortalama 4 gün (1-15 gün) olarak gerçekleştiğini duyurdu. BVS-5000 için, Avrupa'daki 5 yıllık deneme sürecini takiben , konvansiyonel inotropik veya IABP tedavisine cevap vermeyen kardiyotomi sonrası kardiyojenik şok endikasyonlarında ABD'de kullanım izni alındı (1992).

Excor (Pulsatil): İlk konseptini Emil Bucherl'in 1958 yılında yarattığı Excor'un hayvan deneylerinin Deutsches Herzzentrum Berlin'de yapılmasını takiben (1978), erişkin ve pediyatrik versiyonların ilk klinik uygulamaları da aynı merkezde gerçekleştirildi (sırasıyla 1984 ve 1990). Teknolojiyi ticarileştirmek için kurulan Berlin Heart (1986), CE Mark onayını ancak 1998'de almayı başarabildi. Bu tarihten sonra Avrupa'da sıklıkla yapılmaya başlanan emplantasyonlar firmayı finansal açıdan rahatlattı ve yöneticilere ABD başvurusuna yoğunlaşabilme fırsatı tanıdı. Pompanın ilk ABD uygulaması 2000'de yapıldı; cihazın Amerikan distribütörü Berlin Heart, Inc. 2005 yılında kuruldu. Ertesi yılın Ağustos ayında Excor'un Türkiye'de ilk kullanımı BiVAD olarak Ömer Bayezid tarafından (Akdeniz Üniversitesi, Antalya) transplanta köprü amacıyla gerçekleştirildi; 7 günlük destek sonunda hasta sağ ventrikül yetmezliğinden kaybedildi. Berlin Heart Excor'un çocukta ve erişkinde kullanımında en yüksek sayıya ulaşan ise Mustafa Özbaran (Ege Üniversitesi, İzmir) oldu.[60] ABD'deki klinik çalışmalar BTT endikasyonu için başlatıldı (2007), ve FDA serbest pazarlama onayı (Pre-

Market Approval, PMA) alınmasıyla sonlandırıldı (Temuz 2011).

İKİNCİ KUŞAK SOL VENTRİKÜL DESTEK POMPALARI

Birinci kuşak pompalarla edinilen çok merkezli klinik tecrübe biriktikçe, boyut ve ağırlığı oldukça yüksek olan bu cihazların vücut yüzey alanı küçük hastalarda rahatça kullanılamamaları sorun yaratmaya başlamıştı. Pulsatil teknolojinin minyatürize edilmesi için harcanan çabalar da sonuç vermeyince, 80'li yılların ortalarında alternatif teknoloji arayışlarına girişilmişti. Biomedicus gibi santrifüj akım esasına dayalı pompaların ventriküler destek amacıyla kullanılabileceği Golding, Cooley ve Frazier tarafından 1975-85 arasında ispat edilmişti, ancak santrifüj pompalar da pulsatil pompalar kadar olmasa bile toraks ve abdomen içine gömülmek mevzubahis olduğunda oldukça hantal sayılırdı**.** Neyse ki santrifüj pompalara alternatif olarak eksenel akımlı pompaların keşfi uzun sürmeyecekti.

Başlangıç (Hemopump): Dr. Richard Wampler, 1975 yılında Nil kenarındaki El Bayad köyünde gönüllü sağlık danışmanlığı yaparken, köylülerin nehir suyunu kovalarına doldurmak için kullanmakta olduğu ilkel bir aletten esinlerek eksenel ve sürekli akışlı bir kan pompası yapılabileceğini düşünmüştü. Amerika'ya dönüşünde fikrini Aerojet Liquid Rocket Co. (ALRC, Sacramento, CA) şirketiyle paylaştı. Hatırlanacağı gibi ALRC, 1966 NIH yapay kalp kontratını kazanan 6 şirketten biriydi ve 70'li yıllarda çalışmalarını elektrik ve ısı enerjisiyle çalışan SVDP'lerin tasarımına yoğunlaştırmıştı. ALRC üst yönetimi önceleri Hemopump adı verilen konsepti geliştirmeyi kabul etmesine rağmen, aniden tüm SVDP geliştirme projelerini feshettiğini ve NIH kontratından çekileceğini açıkladı (1982). Bunun üzerine Hemopump programının direktörü tecrübeli makine mühendisi Kenneth Butler Aerojet'den istifa ederek Wampler'la beraber Nimbus, Inc. şirketini kurdu (Rancho Cordoba, CA) ve ikili Hemopump konseptinin optimizasyonuna girişti. Son haliyle Hemopump'ın türbin kısmı bir kurşun kalem kalınlığında, uzunluğu ise kalınlığının iki katı kadardı. Türbin, paslanmaz çelikten bir kablonun ucuna lehimlenerek yumuşak silikondan bir kanülün içine yerleştirilmişti. Türbin dönünce, kanülün distal ucundan emilen kan proksimal uçtan yüksek basınç ve debide dışarı püskürtülebiliyordu. Kanülün proksimal tarafı bir katetere monte edilmişti, böylece türbini döndüren ince şaft kateterin içinden geçerek vücut dışındaki bir konsola yerleştirilen motora



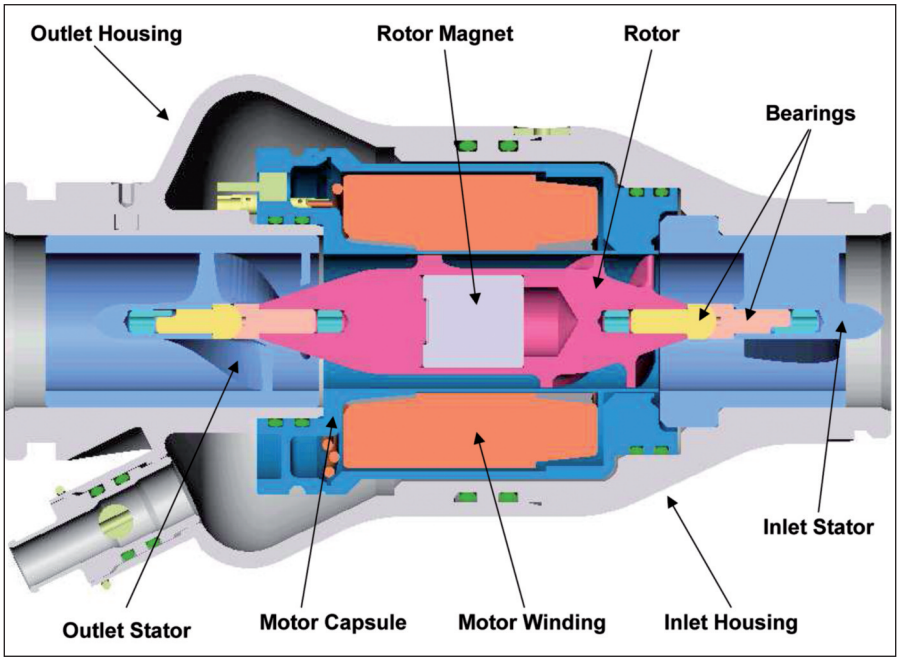
ŞEKİL 19: Bud Frazier (solda) ve Richard Wampler ilk Hemopump hastası ile (1988).

bağlanıyordu. Parakorporeal olarak yerleştirilen senkron motor manyetik süspansiyonlu olarak imal edilmişti. Hemopump'ın ilk modellerinde kateter femoral arterden sokuluyor, kanülün ucu aort kapağını geçene kadar fluoroskopi altında ilerletiliyordu; böylece ventriküler kan desandan aorta basılıyordu. Daha sonra doğrudan asendan aorta yerleştirilmek üzere kateterin kısa modelleri de yapılacaktı. Türbin 25 bin devirde dönerken 100 mm cıva basıncı ve 4 L/dak kan debisi sağlayabiliyor, fakat hemolize yol açmıyordu. Bunun sebebi de, yüksek devirde kayma gerilimlerinin yüksek olmasına rağmen, alyuvarların bu yüksek gerilim alanından geçmelerinin saniyenin binde biri kadar bir zamanda gerçekleşmesiydi. Yanan bir mumun üzerinden avucumuzu hızla geçirince elimizin yanmaya zaman bulamadığı gibi, alyuvarlar da hemolize uğrayamadan yüksek gerilim alanlarından geçiveriyorlardı. Başlangıçta Wampler Frazier'ı ikna etmekte biraz zorlansa da, cihazın klinik öncesi *in vivo* deneyleri 1986 yılından itibaren THI'da yapıldı. Sonuçlarla FDA'ye başvuran Nimbus, 3 merkezde 12 akut yetmezlik olgusunda 7'şer gün Hemopump kullanılması için izin almayı başardı (Mart 1988). Protokole katılım şartlarının (inclusion criteria) IABP endikasyonuna benzer olmasına rağmen, klinik protokolde bundan bahsedilmiyordu; ve bunun ne vahim bir stratejik hata olduğu ileride anlaşılacaktı. İlk implant Frazier tarafından THI'da transplant rejeksiyonuyla Kolorado'dan gelen 62 yaşında bir olguda yapıldı (26 Nisan 1989).[61] İki günlük desteği takiben miyokard kontraktilitesinin düzelmesi üzerine pompa çıkarıldı ve hasta taburcu edilebildi (Şekil 19). Klinik protokolün başka merkezlere genişletilmesiyle 1991 yılının sonuna kadar 114 olguluk bir seri elde edildi. Periferik arter lezyonlarının yarattığı komplikasyonlar elendikten sonra, Hemopump'ın başarıyla takıldığı 88 olgunun 37'sinde (%42) pompa çıkarıltılabilecek kadar

miyokardiyal iyileşme sağlanmış, 24'ü (%27) pompanın çıkarılmasını takip eden 30 gün süresince hayatta kalmıştı.[62] Klinik başarıdan olduğu kadar teknolojinin ucuzluğu ve insersiyon kolaylığından da etkilenen Johnson and Johnson Interventional Systems Company (J&J) teknolojiye talip oldu ve ticari hakları Nimbus'den satın aldı (1990). Ne yazık ki idari beceriksizlikler yüzünden FDA iznini alamayan J&J, teknolojiden kurtulmak için tüm hakları Medtronic'e sattı; Medtronic ise kısa zamanda bürokratik engellerden yılarak gerçekten faydalı olabilecek bu teknolojiyi bir müddet rafa kaldırdı, akabinde de Alman İmpella şirketine devretti. Impella'nın 13-F yeni kateter konfigürasyonları olan 2.5 ve 5.0 (femoral/aksiler akses) ile LD (asendan aortik akses) versiyonları Avrupa pazarında umulan ilgiyi bulamayınca, Abiomed tarafından satın alınan teknoloji tekrar ABD'ye dönüş yapmış oldu (2005). AbioMed'in total kalp protezi AbioCor, o yıl DT endikasyonunda FDA izni alamamıştı ve firmanın Impella'ya talip olmasının sebebi ürün yelpazesini genişleip nakit akışı sağlamaktı. Yakın geçmişte Nimbus'ün "kardiyojenik şokta perkütan sirkülatuar destek" endikasyonuyla FDA izni alamadığını gayet iyi hatırlayan Ledermann, kurnaz bir manevrayla başvurusunu "CABG'a kontrendike olguların yüksek riskli perkütan koroner entervansiyonlarında Impella 2.5 kullanımıyla koroner perfüzyon desteği" olarak sınırlandırdı.[63] Birinci faz 20 olguluk emniyet (safety) çalışmasını (PROTECT-I), 50 merkezde 654 olguyu kapsayan randomize etkinlik (efficacy) çalışması (PROTECT-II) takip etti. Randomize protokolün yarı yol analizinde, Impella ve IABP desteğinin 30 günlük sonuçları ilk 327 hastada karşılaştırıldı ve majör advers etki oranında gruplar-arası anlamlı bir farka rastlanmadı.[64] Belirlenen endikasyon için beklenen FDA izni nihayet 2015 yılının Mart ayında geldi. Ne yazık ki bu izinle beraber, dünyanın ilk katetere monte edilebilen ve devamlı akış sağlayan minyatür kan pompası Hemopump, stand-alone SVDP olarak elde edebileceği gerçek klinik ve piyasa potansiyelinin çok altında bir kullanıma mahkum edilmiş oluyordu. İmpella LD teknolojisinin Türkiye'deki ilk kullanımı 2008 yılında Akdeniz Üniversitesi'nde Ömer Bayezid tarafından yapıldı.

İKİNCİ KUŞAK POMPALARLA PRE-KLİNİK ÇALIŞMALAR

Hemopump teknolojisini 1990 yılında J&J'e satan Butler ve Wampler (Nimbus), eksenel akışlı pompa konseptini Hemopump teknolojisinden öteye geliştirmeye gayret ediyorlardu. Bilimsel bir toplantıda sundukları yeni tasarım, Pittsburgh Üniversitesi (University of Pittsburgh, UP) akademisyenleri Harvey Borovetz ve Jim F. Antaki (Biyomedikal Mühendisliği) ile Bartley Griffith'in (Kalp Cerrahisi) ilgisini çekti. İşbirliği kararı alan Nimbus ve UP ekipleri, kısa zamanda Hemopump prensibinden çok daha ileri bir tasarıma imza atmayı başardılar.



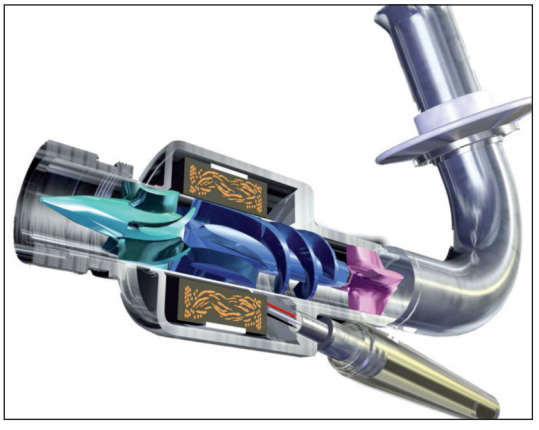
ŞEKİL 20: Sürekli akım eksenel 2. kuşak SVDP'lerden HeartMate II iç kesiti. Stator sarımları (turuncu), rotor (pembe) ve stator (mavi), rulmanlar (sarı). Giriş (sağda) statoru: Inducer; Çıkış (solda) statoru: Diffuser.

HeartMate-II: Yeni intrakorporeal kullanım için tasarlanmıştı. Hemopump'ın distal ucunda kateter içine monte edilen minik türbin modifiye edilerek rotor ve stator aksamı sert metalden çapı 5 cm, uzunluğu 10 cm olan silindir şeklinde minyatür bir pompa dış haznesi (housing) içine yerleştirildi. Hemopump'da vücut dışında olan manyetik süspansiyonlu motor ve kateter içinden geçerek motoru türbine bağlayan şaft elimine edildi. İnanılmaz bir yaratıcılıkla, minyatür bir fırçasız doğru akım motorunun sabit mıknatısları (permanent magnet) türbin rotorunun, sarımları da (winding) dış haznenin içine taşındı. Böylece Hemopump'dakinin neredeyse iki katına çıkarılan kan akış alanı, gerekli debiyi Hemopump devir hızının yarısında sağlayabiliyordu. Radikal bir kararla rotor rulmanları (bearings) direkt olarak kanın geçiş yoluna yerleştirildi ve lübrikasyonun sentetik yağ yerine kanla gerçekleşmesi sağlandı (Şekil 20).[65] Böylece, birinci kuşak pompaların ömrünü kısaltan diyafam ve valf yorulması (fatigue loading), diyastolde hava sıkışması, lübrikasyon sıvısının kana karışması gibi sorunlar toptan elimine edilmiş, ikinci kuşak pompalar devri resmen başlamış oluyordu. Pittsburgh Üniversitesi McGowan Araştırma Merkezinde 1992-94 arasında yapılan *in vitro* testlerde, yeni teknolojinin 90 gün boyunca arızasız çalışabildiği, dakikada 12 bin devirde 10 L'ye kadar kan basabildiği, ve günde sadece 3-6 g hemoglobin seviyesinde bir hemolize yol açtığı gösterildi.[66,67] Bu gelişmeler üzerine, 1996 yılının sonunda, SVDP pazarının devlerinden Thermedics teknolojiyi satın almak üzere Butler ve Wampler'a geri çeviremeyecekleri bir teklif sundu. Adı Thermedics-HeartMate-II olarak değiştirilen cihazın prototip iterasyonlarına Rancho Cordoba'da, pompa kontrolörünün tasarımına ise Pittsburgh'da devam edildi.

Jarvik-2000 FlowMaker: Hemopump eksenel pompa konsepti Pittsburgh'den başka ekiplerin ve araştırmacıların da ilgisini çekmişti. Bunlardan Robert Jarvik, 1987 yılında Kolff'un yanından ayrılıp Manhattan'da Jarvik Research, Inc. adıyla bir firma kurmuş; iki yılda geliştirdiği Jarvik-2000 FlowMaker eksenel pompanın performans testlerini yürütmesi için Bud Frazier'ı ikna etmişti. Konsept tasarımı aşamasında Frazier Jarvik'in giriş kanülünü kısa tutmasını önermişti çünkü, HeartMate IP ve VE modellerinin girişinde gözlemlediği organize trombusun (pannus) bu bölgedeki düşük kan basıncı ve hızından kaynaklandığını biliyordu. Jarvik öneriyi ekstrem noktasına götürerek giriş kanülünü olduğu gibi kaldırdı ve pompanın silindir şeklindeki haznesinin tamamına yakınını ventrikülün içine girecek



ŞEKİL 21: Sürekli akım eksenel 2. kuşak SVDP'lerden Jarvik-2000 dış görünümü (Üstte) ve iç kesiti: Stator sarımları ve rotor bıçakları.



ŞEKİL 22: Sürekli akım eksenel 2. kuşak SVDP'lerden MicroMed DeBakey SVDP iç kesiti: Stator sarımları (sarı), rotor bıçakları (mavi), girişte inducer (macenta) ve çıkışta diffuser (yeşil).

şekilde tasarladı. Kanla temas eden yüzeylerin hepsi pürüzsüz titanyumdan, kanla temas edecek konik rulmanlar dayanıklı ve kan-uyumlu cevherden (ruby) imal edilmişti. Toplam 90 gram ağırlığındaki cihazın motoru, hasta tarafından ayarlanabilir 4 ayrı devirde (8-12 bin) 4-6 Watt güç harcayarak fizyolojik basınçlara karşı 3-6 L/dak kan basabiliyordu (Şekil 21). Pompa gövdesi apeksde açılan delikten sol ventrikül içine yerleştirilip Silastik bir halka ile miyokarda sabitleniyor, kalp sternotomi ile ekspoze edildiyse çıkış grefi genellikle asendan aorta bağlanıyordu. Sol torakotomi ile çıkış grefini desandan torasik aorta anastomoze etmek olasılığı da mevcuttu. DT endikasyonunda deri altından sürülüp kraniyal bir butonla eksternalize edilen bir kablo kullanılıyor, BTT için geleneksel transtorasik Dacron buton tercih ediliyordu.

DeBakey MicroMed: Jarvik-2000 tasarımının krokilerini bir şekilde (?) eline geçiren DeBakey, tasarımdan etkilenmiş ve Johnson Uzay Merkezi (NASA,

Clear Lake, TX) aerodinamik mühendisi David Saucier adında bir hastasının 1988'de tasarladığı eksenel pompa konseptini hayata geçirmek için harekete geçmişti. Gerekli NASA-Baylor finansal destek anlaşmalarının tamamlanmasının arkasından (1992) NASA'nın jet türbinleri tasarım uzmanı Robert J. Benkowski liderliğindeki ekibin ilk patent başvurusunu yapmaları bir yıldan az bir zaman aldı (Kasım 1993).[68] Projeyi ticarileştirmek için MicroMed firması kurularak yöneticiliğine Houston tıbbi cihazlar endüstrisinin girişimcilerinden Dallas Anderson getirildi. Pompa haznesi ve giriş kanülü titanyumdan, çıkış kanülü Gelweave arteriyel grefinden (Vascutec) imal edilmişti. Distal grefin dış çeperine monte edilen ultrasonik akışölçer, debiyi gerçek zamanda ölçebiliyordu. Benkowski ve ekibi rotorun daimi kutuplu mıknatıslarını rotor gövdesinden çıkararak rotor bıçaklarının içine gömmek suretiyle, kan akış alanını azaltmadan mıknatıs-sarım arasındaki mesafeyi azaltmayı, böylece elektromanyetik motorun gücünü misliyle arttırmayı başarmışlardı. Minyatür türbin, nominal koşullarda 10 Watt'lık güçle dakikada 7.500-12.500 devir yaparak 100 mmHg-10 L/dak sağlayabiliyordu (Şekil 22). Yalnız, yürütülen tüm geometrik iyileştirmelere karşın, rotor bıçaklarında oluşan hemoliz sorunu bir türlü halledilemiyordu.

İKİNCİ KUŞAK POMPALARLA KLİNİK ÇALIŞMALAR

Nimbus, MicroMed ve Jarvik Enterprises ekiplerince sırasıyla batı, orta ve doğu ABD'de geliştirilmeye çalışılan eksenel akışlı özgün SVDP prototiplerinin üçü de ilhamlarını Wampler'in buluşu olan Hemopump'dan alan, fakat rulmanlarının kanla temasından dolayı her üçü de 2. kuşak kategorisine giren pompalardı. Tüm tasarımlar, A tipi pil boyunda bir pompa, 16-20 mm çapında giriş-çıkış grefleri, perkütan bir elektrik kablosu, ve hastanın omuzunda taşıdığı pillerin beslediği harici bir kontrolör içeriyordu. Teknolojiye gösterilen büyük ilgi 1995'de NIH'i harekete geçirdi ve kurumun efsanevi direktörü John Watson'ın kişisel çabaları sonucu "Özgün Ventrikül Destek Sistemleri (Innovative Ventricular Assist Systems, IVAS)" adı altında yeni bir çağrı açıldı (NIH RFP NHLBI-HV-58155, 1995-99). Çağrıyı kazanan Nimbus/UP ve Jarvik/THI ekiplerine 1997 itibariyle 4 yıllığına 4.8 milyon dolarlık Ar-Ge fonu vadediliyor; aynı çağrıya MicroMed ekibinin başvurusu ise reddediliyordu.

DeBakey MicroMed: MicroMed ile çağrıyı kazanamayan Anderson, yenilgiyi kolay kabullenecek bir işadamı değildi. Rakiplerinin federal yardımın başlamasını bekledikleri 2 yıl boyunca Anderson, ülke çapında özel yatırımcıları ikna etmeye çabalıyor, onlardan topladığı finansal destekle şirketin sermayesini yükseltiyordu. Taze finansal kan, Ames Araştırma Merkezi (NASA, Silicon Valley) simülasyon mühendisleri Dochan Kwak ve Çetin Kiriş'in NASA süperkompüterlerini kullanarak pompa içindeki akış alanlarını optimize etmesine yatırıldı. Baylor laboratuarlarında hayvanlarda denenen bu pompalardan nihayet tatmin edici hemoliz sonuçları alınabildi (1998).[69] Anderson'un resmi denetleme mevzuatına hakimiyeti sayesinde en doğru adımlar atılarak Avrupa'da klinik deneyler için gerekli tüm izinler de jet hızıyla alındı ve MicroMed DeBakey pompası Kasım 1998'de Georg Wieselthaler ve Heinrich Schima tarafından (Viyana Üniversitesi) ilk defa kullanıldı. Bu iki hasta 74 ve 115 gün süren destekten sonra başarıyla kalp nakli oldular.[70] O tarihlerde, NIH fonlarının gecikmesi yüzünden, THI'da Jarvik-2000 Flow-Maker ve Pittsburgh'da HeartMate-II hayvan deneyleri başlayalı ancak 1 yıl olmuş, bu deneylerin en az 3 yıl daha süreceği tahmin edilirse, MicroMed büyük bir avantaj yakalamıştı. Fakat MicroMed'in Avrupa'da erken gelen başarısı uzun soluklu olmayacaktı. Hasta seçiminde yapılan yanlışlar, implantasyon tekniği ve post-operatif bakımda karşılaşılan problemler, ve tromboembolik sekeller yüzünden çoğu merkezden peşpeşe felaket haberleri gelmeye başlamıştı.[71] Bunlar haliyle ABD'deki BTT başvurusunu da geciktiriyordu. Nisan 23, 2003 itibariyle, 30'u Amerika'da olmak üzere dünya çapında sadece 184 MicroMed pompası takılabilmiş, 6 aylık sağkalım sadece %13 olarak gerçekleşmişti.[72] Başarılı olgulardan ikisi Süha Küçükasu tarafından (Yüksek İhtisas Hastanesi, Ankara) Nisan 2001 ve 2002'de gerçekleşmiş, hastalara sırasıyla 70. ve 161. günde transplant yapılmıştı.[73] Bunlardan ilki dünyadaki 86. uygulama oluyordu. Süha Küçükaksu tarafından Mayıs 2001 ve Ömer Bayezid tarafından (Akdeniz Üniversitesi, Antalya) 2006 yılında BTT amacıyla gerçekleştirilen olgularda ise hastalar, sırasıyla, 145 ve 6 günlük destek sonrasında kaybedilmişlerdi. Avrupa'daki tüm zorluklara karşın Anderson, mucizevi bir şekilde BTT endikasyonunda FDA iznini almayı başardı (Nisan 2001). Pompanın pediyatrik versiyonuyla ilgili de ciddi sorunlar olmasına karşın, erişkin ve pediyatrik versiyonlar için DT izni de 2004 yılının 2. çeyreğinde geldi.[74] DELTA (Destination Evaluation of Long Term Assist) ismi verilen erişkin protokolünün 40 merkezde 360 hastayı kapsaması ve 2:1 oranında randomizasyonla MicroMed ve HeartMate XVE'nin etkinliklerini karşılaştırması planlanmıştı. DELTA kapsamında ilk kullanım Soon J. Park

tarafından 78 yaşında bir erkek hastada gerçekleştirildi (California Pacific Tıp Merkezi, San Francisco, CA; 11 Kasım 2004) ve hastaların süratle protokole kaydedilmesine devam edildi. Tasarımda trombojenisiteye ve güç dalgalanmalarına yol açan hataların olduğu bilinmesine rağmen, hiç kimsenin akıl erdiremediği bir biçimde FDA çalışmaları durdurmuyor, hatta Avrupa'da erişkin ve pediyatrik versiyonların CE Mark sertifikaları 5 yıllığına geçerli olmak üzere yenileniyordu (2006). MicroMed'de bir yandan defolu pompalar üretilir ve satılırken, bir yandan da mühendisler tüm güçleriyle eldeki tasarımın optimizasyonuna çabalıyorlardı. Bu alışılmadık süreç 2000'li yılların sonlarına kadar sürdü. Yeniden dizayn edilerek HeartAssist5 adıyla piyasaya sürülen erişkin versiyon ilk defa Matthias Karck tarafından 50 yaşında bir kadın hastaya takıldı (Heidelberg Üniversitesi Hastanesi, Temmuz 2009). Bir anlamda Amerikan BTT deneylerinin tekrarı için tasarlanan ve HeartMate-II ile HeartAssist5'in 1:1 oranda randomizasyonunu öneren klinik protokol için FDA izni de alındı (2010).[75] Bu arada MicroMed çok ciddi bir finansal krizi atlatmış, buna rağmen BTT ve DT için CE Mark alınabilmiş, pompanın çeşitli Avrupa pazarlarında rutin kullanımına çoktan geçilmişti.

Jarvik-2000 Flowmaker: Houston'da Frazier tarafından yürütülen hayvan deneyleri MicroMed'in ilk klinik uygulamasından ancak 1.5 yıl sonra tamamlanabilmiş, vakit kaybetmeden BTT için FDA izni alınmıştı (2000).[76] Frazier dışında Eric Rose (Columbia Presbytarian, New York) ve Stephan Westaby'nin (John Radcliffe Hospital, Oxford) de katıldığı denemeler Houston'da başladı (Nisan 2000). Sonuçların şaşırtıcı derecede olumlu çıkmasıyla, hastaların hastane dışında donör organı beklemeleri için FDA onayı alındı (2003).[77] Klinik deneylere MicroMed'den 2 yıl sonra başlayan Jarvik FlowMaker, 2003'de toplam kullanım hacmi itibariyle MicroMed'i yakalamıştı bile. Flowmaker 2011 yılı sonuna kadar 500 hastaya takıldı. Bunların arasına Frazier'ın biventriküler destek için 2 Jarvik pompası kullandığı bir olgu da dahildi (2004).[78] Avrupa'da yapılan 200'den fazla DT olgusundan biri olan 61 yaşındaki Peter Houghton ise, dilate kardiyomiyopati endikasyonuyla Westaby tarafından 20 Haziran 2000 tarihinde emplante edilmesinden sonra 25 kasım 2007'ye kadar 7,5 yılı aşkın bir süre yaşayarak dünya rekoru kıracaktı.[79] Son olarak, ABD'de 17 Ağustos 2012 tarihindeki FDA izniyle başlatılan prospektif kontrollü DT çalışmalarında (**R**andomized **E**valuation of **L**ong-term **I**ntraventricular **V**AD **E**ffectiveness, RELIVE), 50 merkezde transplanta kontrendike 350 olgunun 1:1 HeartMate II ve Jarvik-2000 gruplarına randomize edilmesi planlandı. Bu çalışmaların sonuçları henüz yayınlanmadı.

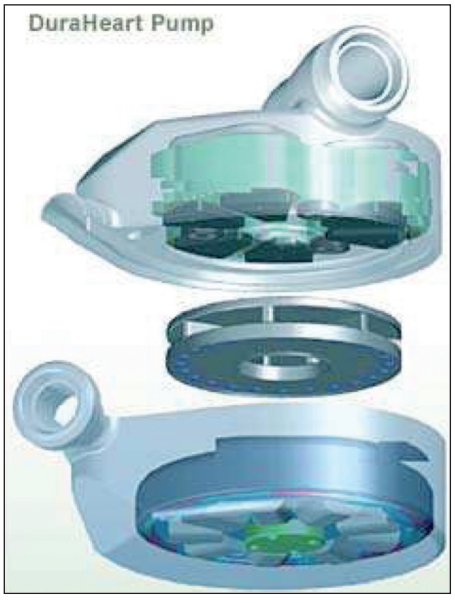
Thermedics HM-II: Pittsburgh'deki hayvan deneylerinin tamamlanmasının akabinde ilk HM-II emplantasyonu, prostat kanseri hikayesi olan bir iskemik kardiyomiyopati olgusunda Jacob Lavee ve Yoav Paz tarafından gerçekleştirildi (Sheba Tıp Merkezi, Tel Hashomer, İsrail; 27 Temmuz 2000).[80,81] Her iki cerrah da Pittsburgh eğitimliydi; bu sebeple ameliyata Pittsburgh ekibi de konsültasyon amacıyla davetliydi. Pompanın sorunsuz çalışmasına rağmen hasta irreversibl pulmoner hipertansiyona sekonder sağ kalp yetmezliğinden 4 gün sonunda kaybedildi. O zamanlar henüz farkına varılmamıştı ama, 10 yıllık bir deneyimden sonra anlaşılacağı üzere, sürekli akışlı SVDP'ler erken postoperatif dönemde yüksek debide çalıştırılırdıkları takdirde ciddi venöz yüklenmeye yol açabiliyorlardı.[82] HeartMate-II'nin Avrupa deneyimi, MicroMed gibi, genelde iyi sonuçlar vermiyor, giriş kanülünden kaynaklanan tromboembolik sekeller klinik performansı sınırlıyordu. Tüm bu problemler yaşanırken, bir yandan da Thermedics Thoratec ile birleşerek kendi tüzel kişiliğini feshetmişti (Şubat 2001). Frazier, adı artık Thoratec HeartMate-II olan pompanın iç yüzeylerinin tamamında pürüzlerin kaldırılmasını önerdi. Sinterlerden arındırılmış düz titanyum yüzeylerle yeniden tasarlanan pompanın hayvan deneylerinde son derece başarılı bir performans sergilemesi üzerine, ABD'deki öncül (Faz I, feasibility) BTT denemeleri Frazier'ın 18 yaşındaki bir hastasına pompayı takmasıyla başladı (Kasım 2003) ve aynı merkezde yapılan 26'sı BTT, 17'si DT olmak üzere toplam 43 hastada alınan mükemmel sonuçlarla tamamlandı.[83] Teknolojinin Faz II etabındaki çokmerkezli, prospektif protokole toplamda 469 BTT olgusu dahil edildi (Mart 2005-Nisan 2008). İlk 281 olgudan toplanan 18 aylık sonuçların FDA tarafından incelenmesiyle HeartMate-II BTT endikasyonu için onay alındı (21 Nisan 2008). Bir yıl sonra yayınlanabilen bulgulara göre, 281 hastanın %79'unda ya kalp nakli veya miyokard fonksiyonlarının geri kazanımı yüzünden pompa çıkarılmıştı, veya dolaşım desteği sorunsuz olarak devam etmekteydi.[84] Aktüaryel sürvi %72 olarak hesaplanmış, tüm olguların sadece 4'ünde pompa trombozuna rastlanmıştı. HeartMate-II teknolojisinin DT endikasyonunda etkinliğini HeartMate-I ile karşılaştırmak için tasarlanan randomize çalışmalar Mayıs 2007'de başlayıp Mart 2009'a kadar sürdü. Çalışma kapsamında, transplanta kontrendike toplam 281 olguda, 2:1 oranı gözetilerek, ya sürekli akım sağlayan HM-II veya pulsatil akım sağlayan HM-I pompası emplante edildi. Bu hastaların

ilk 200'ü (134 HM-II ve 66 HM-I) üzerinde yapılan 2 yıllık takipte, pompa arızasından ameliyat veya ciddi nörolojik sekel oranının HM-I grubunda %89 iken HM-II grubunda %54 olduğu gözlemlendi.[85] Bu sonuçlar üzerine FDA HM-II teknolojisinin DT için kullanımını onayladı (20 Ocak 2010). Çalışmaya dahil edilen olguların tümünden alınan sonuçlar 2012 yılında yayınlandı.[86]

ÜÇÜNCÜ KUŞAK SOL VENTRIKÜL DESTEK POMPALARI

Eksenel akışlı 2. kuşak SVDP'lerin üç temsilcisi HeartMate-II, HeartAssist-5, ve FlowMaker daha gelişme aşamasındayken, araştırmacılar 3. kuşak pompaların hayalini kurmaya başlamıştı bile. Başlıca hedefler, rulmanların sürtünmesinden ve rulman sıvısının (lübrikan) ısınmasından kaynaklanan enerji kayıplarının minimize edilmesiydi. Her problemde (mühendislik, medikal veya sosyal) olduğu gibi, burada da en etkili fakat radikal çözüm sorun yaratan elemanı (yani rulmanları) kesip atmakta bulundu. Böylece SVDP'lerde 3. Kuşak teknolojiye geçilmiş olunuyordu. Bir grup araştırmacı, rotorun hazne içinde magnetik levitasyon (Mag-Lev) yöntemiyle yatay ve dikey düzlemlerde askıya alınmasını sağlayarak 3. Kuşak elektromanyetik süspansiyon dönemini başlatırken, bir diğer grup da, rotorun dikey eksende, rotor ve hazne arasında alyuvar çapından (7 μm) dar bir kesitte sıkıştırılacak plasma üzerinde yüzdürülmesini önerdi ve 3. Kuşak hidrodinamik süspansiyon teknolojisine imza attı.

Başlangıç: Günter Otto Bramm (Münih Üniversitesi), Teruaki Akamatsu (Kyoto Üniversitesi) ve Paul Allaire (Virginia Üniversitesi, UVC, Charlottesville), 1980'li yılların başında manyetik levitasyon (Mag-Lev) konusunda çalışmaya başlayan ilk ekiplerden üçünün yöneticisiydiler. Teknolojinin kalp pompalarına aktarılması, Don Olsen'in (Salt Lake City, UT) Bramm'la temasa geçip, onun kompakt rotor teknolojisini kendi santrifüj motorlarından birine uygulamasıyla gerçekleşti.[87] Bu motorun, Kolff'un yapay kalplerinden birine başarıyla entegre edildiği 1985 yılında, SVDP teknolojisinde 3. kuşak devri başlamış oluyordu.[88] Aynı yıllarda Akamatsu'nun tasarladığı pompalar verim, hassasiyet ve kontrol edilebilirlik açısından Olsen'inkinden üstün olmalarına rağmen kan pompası değildiler.[89] Fakat Akamatsu, Paul Allaire ve Yoshitaka Okada'nın 1988 yılında kurdukları Manyetik Rulmanlar Derneğinin ilk toplantısında Olsen'in sunumunu dinledikten bir yıl sonra ilk Mag-Lev kan pompasını geliştirdiğini açıklayıverdi. Yine aynı

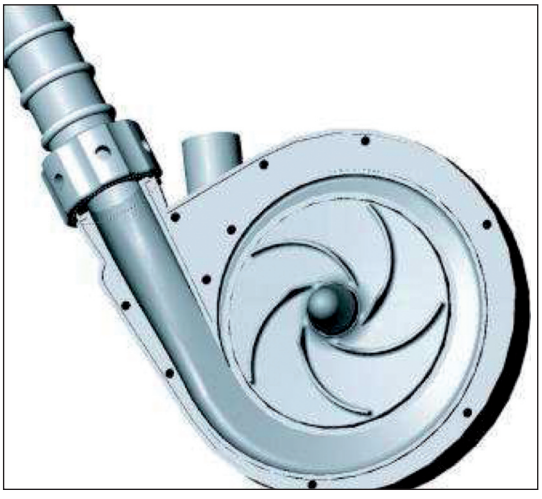


ŞEKİL 23: DuraHeart (Terumo Corp.): Sürekli akım, Santrifüj, 3. kuşak
http://www.medgadget.com/2008/08/duraheart_begins_us_trials.html

toplantıda tanışan Allaire ve Olsen de kuvvetlerini birleştirmeye karar verdiler ve Utah'ın teknik desteği ve Virginia eyaletinin Ar-Ge fonlarıyla Allaire 90'lı yılların başında Virginia Artificial Heart Programını başlattı.

İLK DALGA MAG-LEV POMPALAR (SANTRİFÜJ)

DuraHeart: Akamatsu'nun prototipindeki dönen aksam (buna eksenel pompalarda rotor, santrifüj pompalarda impeller tabir ediliyordu), pompa haznesi içindeki manyetik alanda asılı vaziyette dönmekle kalmıyor, dönerken de yavaşlamaya başlamış bir topaç gibi "salınıyordu" (nutate). Pompanın adı bu yüzden "Çay Kaşığı Pompası" konulmuştu. Tasarım iterasyonları ve hayvan denemeleri 5 yıl süren Çay Kaşığı teknolojisi, 1995'de Terumo Corporation (Tokyo) tarafından satın alınarak ticarileştirildi. Terumo, Tilting Left Ventricular Assist System (TILVAS) adı verilen pompanın tüm teknik hayvan deneylerini ve güvenirlilik testlerini Japonya'da tamamladı.[90,91] Titanyum ve paslanmaz çelikten gövdesi ve 8 L/dak maksimum debisi olan pompanın ağırlığı sadece 450 gram geliyordu (Şekil 23). Pompa, DuraHeart markasıyla tescillenerek Amerikan pazarına sunuldu (2000); ABD ve Avrupa'da klinik protokol geliştirme ve merkez arama faaliyetleri de ertesi yıl kurulan temsilci firma TerumoHeart (Michigan) tarafından başlatıldı. DuraHeart'ın Avrupa'da çok merkezli BTT çalışmaları Viyana, Bad Oeynhausen ve Berlin'de olmak üzere Ocak 2004 tarihinde başlayıp 2008 yılı ortalarına değin yürütüldü. Eylül 2007'ye kadar em-



ŞEKİL 24: HeartQuest-Levacor (World Heart Inc.). Sürekli akım, Santrifüj, 3. kuşak.
http://dynamicsystems.asmedigitalcollection.asme.org/article.aspx?articleid=1475496

plante edilen 24 olguda ortalama destek 330±220 (17-808) gün, 2 yıllık serebral vaka oranı %6, transplantasyon oranı 14/24 olarak gerçekleşti; toplam 34 olgunun iki yıllık Kaplan-Meier sürvisi %78 olarak hesaplandı.[92] Bu sonuçlara istinaden Avrupa'da CE Mark tescili ve ABD'de 1. Faz pilot BTT protokol onayı alındı (sırasıyla 2007 ve 2008). Francis Pagani'nin ilk emplantasyonu gerçekleştirmesinden sonra (Michigan Üniversitesi, Ann Arbor; Temmuz 2008) cihaz toplam 6 olguda kullanıldı ve protokol yıl bitmeden tamamlandı.[93] Prospektif fakat randomizasyonsuz olarak çok merkezde 140 olguyu kapsamak üzere tasarlanan Faz II pivot BTT çalışmaya dahil edilen ilk 63 hastanın sonuçları Nisan 2013'de yayınlandı.[94] Hastalara minimum 10, maksimum 1153 gün süreyle destek sağlandığı belirtilen analizde, 6 olguda pompanın elektrik kablosunun kırılması sonucu arıza çıktığı ve bunların 5'inde cihazın yenisiyle değiştirildiği, birinde ise transplanta gidildiği, çıkarılan 50 pompada trombusa rastlanmadığı bildirildi. Firmanın DuraHeart-II adıyla ürettiği minyatürize bir versiyonu satın alan Thoratec (2 Temmuz 2013), bu cihazla BTT protokolünün 2016 yılında başlayacağını duyurdu.

HeartQuest: Japonya-Amerika hattından Utah-Charlottesville hattına gelinince, Allaire ve Olsen'in 1988'de başlayan işbirliği 1990'ların başında ilk ürünlerini vermeye başlamıştı. Olsen-Bramm (1985) prototipinden hareketle hazırlanan tasarım, tatminkar bir hidrolik performans gösterse de, enerji verimi ve manyetik süspansiyon katılığı (stiffness) rekabetçi olamıyordu. Yine de Olsen, Kolff ve Allaire Salt Lake City'de MedQuest Products, Inc. şirketini kurarak pompayı HeartQuest markası altında tecilledi; şirketin başına da yine Utah ekibinden Pratap Khanwilkar'ı getirdiler (1993). Akamato'nun DuraHeart'ının ABD'ye transfer edildiği 2000 yılına kadar teknik problemlerin çözülememesi üzerine, yarışta oldulça geri kaldıklarını kabul eden Olsen ve Allaire, Pittsburgh'den Jim Antaki ile temasa geçerek teknik ve teorik yardım talep ettiler. Antaki, 1995 yılından beri Mag-Lev teknolojisini santrifüj değil eksenel akışlı bir SVDP'ye uyarlamak için çaba sarfediyordu (Streamliner) ve sanal performans ölçüm tekniklerinde (CFD ve PIV gibi) Virginia ekibinden daha tecrübeliydi. Antaki'nin desteğiyle HeartQuest ciddi tasarım değişikliklerinden geçerek *in vivo* testlere hazır hale getirildi. Yeni şekliyle titanyum alaşımdan (Ti4Al6V) imal edilen pompa gövdesine diskoid bir form verilmiş, ağırlığı 542 grama indirilmiş, vuru hacmi 150 mm^3'e yükseltilmiş, güç harcaması ise 50W'dan 12W'a çekilmişti (Şekil 24). In vivo testlerde hemoliz değerleri ve impeller hemodinamiğinin kabul edilebilir fizyolojik sınırlarda olduğu gözlemlenmişti.[95] MedQuest Products Inc., 31 Ocak 2005 tarihinde World-



ŞEKİL 25: StreamLiner HemoGlide-3b (Magnetic Moments). Sürekli akım, Eksenel, 3. kuşak.
http://www.eecs.ucf.edu/simaan/VAD-Project/VAD.html



ŞEKİL 26: Incor (Berlin Heart AG). Sürekli akım, Eksenel, 3. kuşak. http://www.openpr.com/news/143401/Taiwan-relies-on-ventricular-assist-devices-made-in-Berlin.html

Heart (Oakland) tarafından satın alındı. Peer Portner'in Novacor teknolojisini 2000 yılında Baxter/Edwards'dan satın almış olan WorldHeart, 2005 itibariyle pulsatil pompanın dünya çapında satışına devam etmekteydi. HeartQuest markası Novacor'la kafiye olsun diye Levacor olarak değiştirildi ve 2006 yılında Selanik St. Luke's Hastanesi'nde ilk prosedür gerçekleşti. FDA'ye 2008'de verilip kabul edilen BTT başvurusu, 2009 yılının ilk aylarında yürürlüğe konmasına rağmen, pompanın Mag-Lev sistemi ve motor sürücüsünden kaynaklanan arızalar protokolün 2011 yılında sona erdirilmesiyle sonuçlandı.

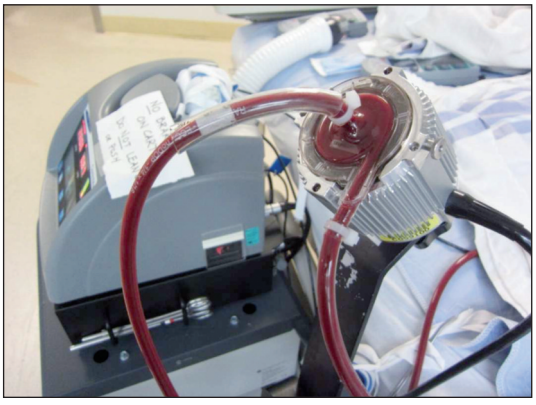
İKİNCİ DALGA MAG-LEV POMPALAR (EKSENEL)

StreamLiner HG3b: Butler ve Wampler ile beraber Hemopump teknolojisinin HM-II'ye evrilmesinde büyük katkısı olan Jim Antaki (University of Pittsburgh-UP, PA), Mag-Lev prensibinin eksenel akış konseptine uygulanmasının da fikir babası idi. Fikrini hayata geçirmek için elektromanyetik süspansiyon uzmanı Brad Paden (University of California Santa Barbara-UCSB) ile işbirliği yapmaktaydı. Brad ve babası Alan'in kurdukları LaunchPoint firması (Goleta, CA) projeye teknik ve idari destek veriyordu. Launchpoint-UP-UCSB ortaklığından, 90'lı yılların ortasında, dünyanın ilk eksenel akımlı Mag-Lev SVDP'si StreamLiner doğdu (Şekil 25). Geometrinin optimizasyonu sonucu elde edilen prototip HemoGlide-3b (HG3b), 5x10 cm (çapxboy) ebadında silindrik gövdesi ve 200 gram ağırlığıyla, fizyolojik basınçta 6 L/dak debiyi 500 devirde sadece 0,5-1,5W arası güçle üretebiliyordu (2001'de santrifüj HeartQuest için bu değer ancak 12W'a indirilebilmişti). Temmuz 1998'de, HG3b dünyanın hayvanda denenen ilk 3. kuşak pompası oldu; akabinde 24 Ağustos 1999 tarihli emplantasyonda bir buzağıyı 34 gün destekledi.[96] Ne yazık ki teknolojinin ticarileşmesinde aynı başarı sağlanamadı. Önce Pensilvanya Üniveritesi patent haklarını LaunchPoint'e devretti; mali nedenlerden dolayı adını Magnetic Moments, Inc. olarak değiştiren LaunchPoint ise teknolojiyi MedQuest'e sattı. Levacor'dan umduğunu bulamayan MedQuest, 2000'lerin ortasında WorldHeart tarafından satın alındı ve Streamliner kaderine terkedildi. Antaki ve Paden ise, eksenel akışlı Mag-Lev tasarımını minyatürize ederek, Toddler VAD (TVAD) ve Pediatric VAD (PVAD) adlı pompaların geliştirilmesine yoğunlaştılar.

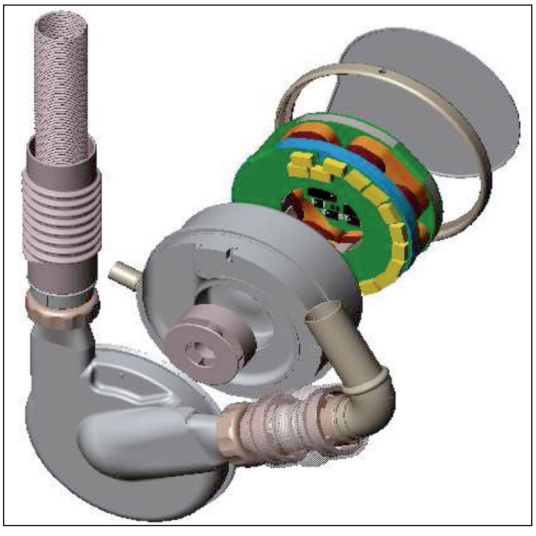
Incor: Berlin Heart AG mühendisleri, Deutsches Herzzentrum Berlin cerrahlarının ısrarıyla 1980'lerin ortasından beri yeni bir Mag-Lev pompanın tasarımı üzerinde çalışıyorlardı. StreamLiner gibi eksenel akış konseptinde düşünülen cihazın geometrik tasarımı ve manyetik rulman hesapları 2000'e gelmeden tamamlandı. Sanal ve fiziki performans testlerinin yakınsanmasıyla optimize edilen ve Incor olarak adlandırılan nihai prototipin çapı 30 mm, ağırlığı 200 gm civarındaydı; ve 8.600 devirde 150 mm cıva basınca karşı 7 L/dak. debilik bir performansı 8,5W güç ile gerçekleştirebiliyordu. Kanla temas eden yüzeyler Carmeda BioActive Surface ile kaplanmıştı. Elektrik kablosunun vücuttan çıkış noktasında epitelial infiltrasyonu teşvik etmek amacıyla dış yüzey poliyester velur ile çevrilmişti (Şekil 26).[97] Pompanın teknik özellikleri ve hayvan deneyi sonuçları, Mart- Eylül 2002 arasında uluslararası platformlarda tanıtıldı.[98] Klinikte ilk kullanımı 2002'de gerçekleşen pompa, Mart 2003'de CE Mark onayını aldı.[99] Bu aşamadan sonra birçok ülkede klinik uygulamalar hızla artmaya başladı.[100] Teknolojiyi Türkiye'de en çok kullanan ve onunla en uzun desteği (1957 gün) sağlayan ekip, yine Mustafa Özbaran liderliğinde Ege Üniversitesi oldu.

ÜÇÜNCÜ DALGA MAG-LEV POMPALAR (SANTRİFÜJ)

Teknolojik açıdan DuraHeart ve HeartQuest'e benzeyen bu pompaların tasarımına 1990'lı yılların 2. yarısında TCI'da Vic Poirier ve Kurt Dasse'nin liderliğinde başlanmıştı. Firmanın HeartMate serisinin 3. kuşak temsilcisi olarak düşünülen bir santrifüj pompanın manyetik motor ve rulmanlarının gelişimi 2000 yılında tamamlandı.[101] Thermedics ve Thoratec'in 2001 yılında birleşmeleri üzerine Kurt Dasse Thermedics'den ayrılıp



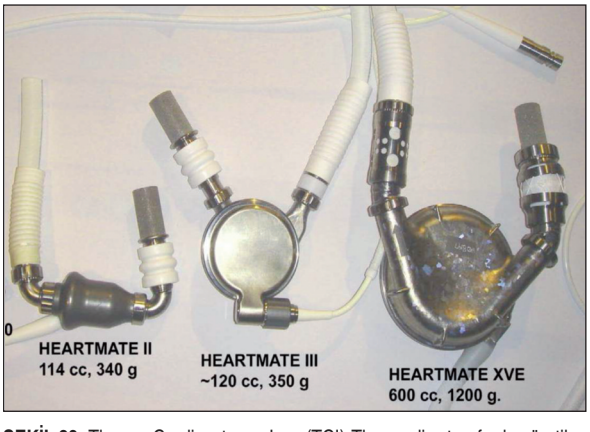
ŞEKİL 27: Sürekli akım santrifüj 3. kuşak SVDP'lerden CentriMag (Levitronix, Inc.).
https://www.pinterest.com/pin/538109855450009653/



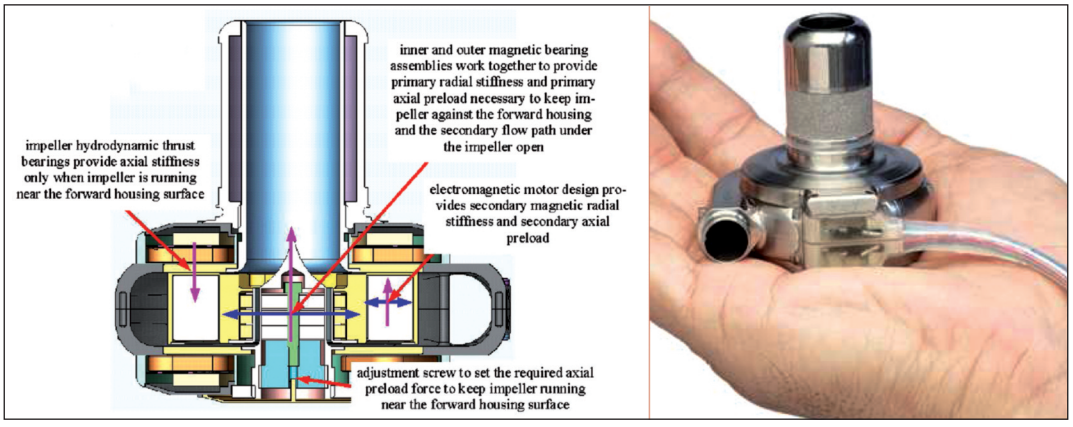
ŞEKİL 28: HeartMate III (Thoratec, Inc.). Sürekli akım, Santrifüj, 3. kuşak.

Sulzer'in bir alt kuruluşu olan Levitronix firmasına geçti. İki firma arasında varılan anlaşmayla santrifüj Mag-Lev teknolojisinin patenti Levitronix'de kalmak üzere kullanım hakları paylaşıldı. Anlaşmaya göre aynı teknolojiyi kullanarak Thoratec intratorasik pozisyonda uzun süreli, Levitronix ise parakorporeal pozisyonda kısa süreli kullanıma uygun birer SVDP tasarlayacaklardı. Thermedics, titanyumdan ürettiği pompaya MeartMate-III, Levitronix ise şeffaf polikarbonat polimerden ürettiği pompaya CentriMag Acute Circulatory Support (ACS) System adını verdi.[102]

Levitronix: CentriMag teknolojisinin konsolu üzerine yerleştirilen tek kullanımlı polikarbonat pompa başının (pump head), 10 günden kısa süreler için kullanılması hedefleniyordu (Şekil 27). Cihazın pratikte en sık olarak kardiyotomi sonrası kardiyojenik şokta, veya hangi uzun dönem SVDP'nin uygun olacağına karar verilene kadar zaman kazanmak için Bridge to Decision (BTD, Karara Köprü) ve Bridge to Bridge (BTB, Köprüye Köprü) olgularında kullanılması planlanıyordu. Daha ender olarak, BTT veya miyokardial iyileşmeye köprü (Bridge to Recovery, BTR) olarak da faydalı olabileceği düşünülüyordu. Ayrıca sol ventriküle takılmış olan uzun dönem bir pompayla eşzamanlı sağ ventrikül yetmezliklerinde, ve veno-venöz (respiratuar) ve veno-arteriyel (kardiyak) ECMO uygulamalarında alternatif bir seçim olarak öneriliyordu. Böylesine geniş bir endikasyon yelpazesine sahip olması açısından CentriMag gerçekten diğerlerinden farklı bir teknolojiydi. Üstelik parakorporeal pozisyonda olduğu için emplantasyon cerrahisi diğerleri kadar travmatik olmuyor, hiç değilse kardiyopulmoner baypas gerektirmiyordu.[103] Nitekim bu son sebepten dolayı Dasse, Amerika'da kendinden önceki Thoratec PVAS teknolojisini örnek göstererek çabuk yoldan (501K) FDA onayını alabilecekti. Avrupa'da Incor'la hemen hemen aynı anda kliniğe giren CentriMag'in ilk emplantasyonları 12 şok ve 6 BTD olgusunda ortalama 14.2±15.2 gün (1-64 gün) destek sağlamak suretiyle gerçekleştirildi (Haziran 2003-Nisan 2005).[104] Perioperatif mortaliteye şok grubunda 6, karar grubunda 3 olguda karşılaşılırken, toplam 6 hasta taburcu edildi. Levitronix kısa zamanda CentriMag'in ağırlığı 10 kg'dan az pediyatrik olgular için geliştirdiği 0.4-1.7 L/dak debiye sahip minyatür PediaFlow versiyonunu da piyasaya çıkardı. Amerika'da PediMag, Amerika dışında PediVAS olarak pazarlanan ve CentriMag ile aynı konsolda işletilebilen PediaFlow, kısa zamanda denetleyici merkezlerden kullanım izni aldı. Levitronix Medical, 3 Ağustos 2011 tarihinde Thoratec tarafından satın alındı.



ŞEKİL 29: Thermo Cardiosytems, Inc. (TCI)-Thermedics tarafından üretilen üç kuşak HeartMate serisi.



ŞEKİL 30: Sürekli akım santrifüj 3. kuşak hibrid rulmanlı tek SVDP HeartWare (HeartWare, Inc.)
http://www.medgadget.com/2012/11/heartware-ventricular-assist-system-receives-fda-approval-as-bridge-to-heart-transplantation-video.html

HeartMate III: Öte yandan, HeartMate-III ile klinik uygulamaların başlatılması, CentriMag ve PediaFlow örneklerindeki gibi kolay olmadı (Şekil 28, 29). Bu cihazla Avrupa, Avusturalya ve Kanada'da 9 merkezde 50 hasta katılımıyla yapılması planlanan CE Mark denemelerinin ilk klinik uygulaması Jan Schmitto ve Axel Haverich tarafından yapıldı (Honnover Tıp Fakültesi; 27 Haziran 2014). Amerika'daki ilk uygulama ise James Long tarafından gerçekleştirildi (Oklahoma City Baptist Medical Center; 10 Eylül 2014).

DÖRDÜNCÜ DALGA HİBRİD MAG-LEV POMPA (SANTRİFÜJ)

Amerika'da 1994 yılı SVDP'ler açısından önemli bir gelişmeye sahne oldu. Geçmiş tecrübeleri sayesinde işin mühendislik, cerrahi ve ticari açılarına hakim tarafları bir araya getiren bu gelişme, günümüzün klinikte en başarılı teknolojilerinden birinin yaratılışıyla sonuçlanacaktı. O yılın Mayıs ayında, Kaliforniya'lı hekim/işadamı Robert Fine, Wampler ve Frazier'la temasa geçerek 3. kuşak bir kan pompası tasarlama niyetini belirtti. Bu, o sıralarda Ken Butler'la Nimbus'de çalışmakta olan Wampler için, 1. kuşak pompa teknolojisini 2. kuşağa taşımasının arkasından, şimdi de 3. kuşak geliştirme çabalarına katkıda bulunma fırsatı demekti.

HeartWare: Fine'ın kurduğu Kriton Medical şirketine (Sacramento, CA) danışmanlık teklifini kabul eden Wampler, 2001 yılına gelindiğinde, ilerde HeartWare pompasına dönüşerek SVDP pazarının neredeyse yarısını eline geçirecek olan hidrodinamik rulmanlı santrifüj pompa konseptini yarattı. İmpellerin hazne içinde süspansiyonunun, yatay eksende elektromanyetik dikey eksende hidrodinamik prensiple sağlandığı bu özgün tasarım, Hibrid olarak adlandırılıyordu. Frazier, dış gövdenin mümkün olduğunca düz ve basık bir disk olarak tasarlanmasını önermişti. Böylece düz tarafı kalbin diyaframatik yüzeyine yerleştirilerek sağ ve sol ventrikül desteği için kullanılabilecek olan pompa, aynı zamanda basık profiliyle perikardiyum içine rahatça sığdırılarak pediyatrik olgulara da adapte edilebilecekti. Hayvan deneyleri THI'da yapılırken Fine, Thoratec'de de HM-II danışmanlığı yapmakta olan Wampler'i, sözleşmedeki rekabeti önleyici (non-compete) maddenin ihlal edildiğini öne sürerek mahkemeye verdi. Mahkemeyi kazanmasına rağmen Fine, finansal sebeplerden teknolojiyi HeartWare International, Inc. (Miami Lakes, Florida) firmasına devretmek zorunda kaldı ve tablodan çekildi. Son haliyle 145 g ağırlığında ve 45 cc toplam sıvı hacmine sahip HVAD (Hibrid ya da HeartWare VAD), 2000-3000 devirde 10 L/dak'ya kadar kan akışı sağlayabiliyordu (Şekil 30).[105] Avrupa ve Avustralya'daki klinik deneyler, daha THI'daki hayvan deneyleri bitmeden başlatıldı (Mart 2007). Aynı yılın Ekim ayına kadar sürdürülen çok merkezli çalışmada, pompanın 20 olguda 167±143 gün (13-425 arası) kullanılmasının ardından 1 yıllık aktüaryel sürvi %80 olarak kaydedildi.[106,107] Bu sonuçlarla FDA onayı alınan pilot BTT çalışmaları, THI ve Michigan Üniversitesi Ann Arbor'da başladı (Mayıs 2008).[108] Bir sonraki adımda ADVANCE adıyla yarı prospektif olarak 30 merkezi kapsayacak şekilde genişletilen protokol uyarınca, HVAD takılan 140 olgu ile, ulusal SVDP veritabanına (INTERMACS) kayıtlı çoğunluğu HM-II taşıyan 499 olgunun sonuçları karşılaştırıldı (Mayıs 2008-Ağustos 2010) ve sonuç analizleri yayınlandı (Nisan 2012).[109] Makaleye göre, HVAD ve INTERMACS grularının 12 aylık Kaplan-Meier sürvi-

leri, sırasıyla %86 ve %85 olarak belirlenmişti. Teorik olarak, santrifüj impeller tasarımının eksenel rotor tasarımına karşılaştırılıyor olması istatistiki bir zayıflıktı; ayrıca HVAD'in manyetik alanı, kardioverter/defibrilatör taşıyan iki olguda "nahoş" şoklar göndermişti, ki bu FDA bürokratlarının ve bilimsel panel jürisinin en hassas olduğu olaylardandı. Yine de HVAD'in BTT onayı FDA tarafından açıklandı (Kasım 2012). Bu arada Herz-Centrum Berlin ekipleri erişkin bir olguda bi-ventriküler pozisyonda HVAD'in destek olarak ilk kullanımına imza atmışlar (2011), akabinde HeartWare'in Avrupa ve Avustralya denemelerinin sırasıyla 23 ve 50 olguya varan genişletilmiş sonuçları da yayınlanmıştı.[110-112] Böylece teknoloji Avrupa'da CE Mark, Avustralya'da Therapeutic Goods Administration onaylarını rekor zamanda alabildi. ABD'deki BTT deneylerinin 322 olguya genişletilmiş sonuçları ise Slaughter tarafından yayınlandı (2013).[113] Aynı yıl, teknolojinin miniyatürize edilen versiyonu MVAD (mini VAD), CE Mark için Avrupa denemelerine başladı. HM-II ve HVAD'in sonuçlarınının BTT endikasyonunda retrospektif bir protokolde birebir karşılaştırılmasının sonuçları, Veli Topkara (Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi, St. Louis, MO) tarafından yayınlandı (Şubat 2014).[114] Ocak 2009 ve Temmuz 2012 arasında yapılan 141 HVAD ve 1.824 HM-II olgusunda sol ventrikül hacim yükünün azaltılması, transplant öncesi son organ fonksiyonu ve transplant sonrası medikal statü gibi önemli çıktıların 1 ve 2 yıllık süreler boyunca takip edildiği çalışmada iki teknoloji arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

SONUÇ VE TARTIŞMA

NIH'in 1966 çağrısını kazanan 6 kurumda Wampler, Poirier ve Portner gibi mühendisler; Kolff, DeBakey, Cooley ve Frazier gibi ve cerrahlar; ve Lederman ve Anderson gibi işadamlarının 40 yıla yayılan ortak ve sebatlı çabalarıyla Mekanik Dolaşım Desteği alanında katedilen mesafe ve gelinen durum yukarıda kısaca tanıtılmaya çalışıldı. Bu süreçte tasarlanan ikinci kuşak sürekli akım SVDP'lerin birinci kuşak pulsatil pompalara üstünlüğü tartışması, MicroMed, FlowMaker ve HeartMate-II teknolojilerinin, sırasıyla, Kasım 1998, Nisan 2000, ve Temmuz 2000 tarihlerinde klinikte kullanılmasıyla başladı. İki teknolojinin klinik performanslarını karşılaştıran ilk çalışmalar 2009'ların ikinci yarısından itibaren literatürde belirdi.[115-117] HeartMate-II'nin BTT ve DT endikasyonları için sırasıyla 2008 ve 2010 yıllarında; HeartWare HVAD'in BTT için 2012'de FDA onayını yılında almasıyla, bu iki teknoloji dünya pazarında günümüze kadar devam eden tartışmasız bir hakimiyet kurdular. ABD'deki SVDP uygulayıcıları arasından seçilmiş hakemlerden oluşan INTERMACS komitesinin (**Inter**agency **R**egistry for **M**echanically **A**ssisted **C**irculatory **S**upport), NHLBI, FDA ve SGK (Medicare ve Medicaid) kayıtlarına dayanarak hazırladığı Haziran 2014 raporuna göre, 2006-2013 yılları arasında ABD dahilinde 158 merkezde toplam 10.542 primer sol ventrikül destek cihazı takılmış, bunların 9.372'sinde sürekli akışlı pompalar tercih edilmişti.[118] HeartMate-II'nin DT endikasyonunda FDA iznini aldığı 2010 yılından itibaren kullanılan pompaların neredeyse tamamı sürekli akım pompasıydı. Bilhassa, 2006 yılındaki toplam 16 DT uygulamasının sadece 1 tanesinde sürekli akım pompası kullanılmışken, 2013 yılındaki toplam 1.052 DT uygulamasının sadece 1 tanesinde pulsatil pompa tercih edilmişti. Periyodlara göre incelendiğinde DT uygulaması toplam cihaz takılan hastaların 2006-2007 arasında %14,7'si iken, 2011-2013 arasında %41,6'sına kadar yükselmişti. Aynı dönemler için olguların cihaz takılma esnasında transplant listesinde olma oranları, %42,4'den %21,7'ye gerilemişti. Bu verilerden, Mekanik Dolaşım Desteği'nde sürekli akım pompalarının belirgin olarak pulsatil pompaların yerini aldığı, fakat henüz 2. kuşak eksenel veya 3. kuşak santrifüj teknolojilerinin birbirlerine bir üstünlük sağlayamadığı sonucu çıkarabilmektedir.

Mekanik Dolaşım Desteği sistemlerinin özgün bir fikirden standard bir ürüne dönüştürülmesinin, bu yazıda tarife çalışıldığı gibi, tarihsel olarak oldukça uzun soluklu bir takım çalışması sürecini gerektirdiği yadsınamaz. Yeni bir modalitenin konsept tasarımı; sanal, fiziki ve biyolojik performans testlerinin yürütülüp optimal geometrinin yakınsanması; doğru ve ucuz üretim tekniklerinin belirlenmesi; çok merkezli klinik denemelerde veri toplama ve istatistiki analiz işlemlerinin planlanıp yürütülmesi; denetleyici kamu kurumlarıyla ve sağlık sigortası sağlayıcılarla iletişim; tanıtımda ülkelere ve bölgelere özgü kültür ve bürokrasi farklılıklarının aşılması; son olarak da pazarlama, satış, teknik takip, ve müşteri memnuniyeti gibi adımlar yukarıda verilen çeşitli örneklerden de anımsanacağı üzere bazan onyıllarca sürebilmekte, çeşitli iniş çıkışları takiben yüzlerce milyon dolarlık sermayeye mal olabilmektedir. Nitekim gelinen noktada bir-iki majör firmadan fazlasının pazarda tutunamamış, gerisinin ya büyük oyuncular tarafından fagotize edilip rafa kaldırılmış, ya da boyutların minyatürizasyonu, üretim maliyetinin aşağı çekilmesi, dayanıklılık ve güvenirlilik gibi yırtıcı rekabet koşulları karşısında iflas bayrağını çekmiş olduğu gö-

TABLO 1: Türkiye'de Aralık 2015 itibariyle gerçekleşen SVDP ve TAH olgularının pompa cinsi ve kurum bazında dökümü.

VAD Center	City	HeartWare HVAD	Thoratec HMII	Micromed HA5	Berlin Heart Incor	Thoratec pVAD	Berlin Heart EXCOR	Syn CardiaTAH
EGE University Hospital	İzmir	159	38	2	8	0	75	7
Akdeniz University Hospital	Antalya	63	41	1	0	0	4	3
Başkent University Hospital	Ankara	29	0	0	0	0	0	0
Yüksek İhtisas State Hospital	Ankara	26	5	5	0	0	2	4
Ankara University Hospital	Ankara	15	8	0	0	0	1	2
Koşuyolu State Hospital	İstanbul	12	12	1	0	0	8	0
Siyami Ersek State Hospital	İstanbul	1	9	0	0	0	0	1
Atatürk Eğt.Ars. State Hospital	Ankara	0	1	0	0	0	0	0
Hacettepe University Hospital	Ankara	1	0	0	0	0	0	0
Mehmet Akif Ersoy State Hospital	Ankara	0	1	0	0	0	0	0
Private Medline Hospital	Antalya	1	0	0	0	0	0	0
Bursa Uludağ University Hospital	Bursa	0	1	0	0	0	0	0
Dokuz Eylül University Hospital	İzmir	1	0	0	0	0	11	1
Florence Nightingale Hospital	İstanbul	9	2	13	0	0	0	4
Gaziantep University Hospital	Gaziantep	20	9	0	0	0	3	5
Gazi University Hospital	Ankara	2	0	0	0	0	0	0
GATA	Ankara	0	0	0	0	3	0	0
	Total	339	121	21	8	3	104	26
All- Time Market Share	All	69,3	24,7	4,3	1,6	2,8	97,2	100
	All Total			489			107	27

Kaynak: Ömer Bayezid, Akdeniz Üniversitesi

zlemlenmektedir. Ayrıca pompaların kullanıcıya maliyetinin, bilhassa ithalatçi ülkeler için, hala son derece yüksek olması uluslarası pazarda kullanım hacmini kısıtlayan ve üreticiyi finansal sıkıntıya sokan en önemli faktörlerden birini oluşturduğu da gözden kaçırılmamalıdır. Sadece ABD'de 2006-2014 arası 10.542 mekanik sirkülatuar destek olgusunun gerçekleşmesine karşın, bu sayının Türkiye'de 1989 tarihinden bugüne 500'ün altında kalmış olması bu görüşü destekler mahiyettedir (Tablo 1). Aynı bağlamda, kendi pompasını üretemeyen ülkelerdeki klinik sonuçların üretici ülkelerdekine göre daha olumsuz olmasının, uluslararası teknoloji ihracatının düşük düzeyde kalmasında bir başka etken teşkil ettiği de öne sürülebilir. Mekanik sirkülatuar destek uygulamaları, hasta seçimi, emplantasyon zamanının optimizasyonu, antikoagülasyon rejiminin belirlenmesi, postoperatif bakım, muhtemel komplikasyonlarda müdahale, medikososyal ve psikolojik hasta/aile eğitimi, hastane dışı hasta takibi, kurum-içi/dışı veri toplama, istatistiki analiz gibi mülti-disipliner, disiplinli ve ahenkli ekip çalışması gerektirdiği tartışmasız kabul edilen bir alandır. Ar-Ge geleneğinin daha yerleşik olduğu ortamlara sahip olan üretici ülkelerde firmalar ulusal merkezlere yeterli teknik ve klinik eğitimi bir veya iki günde verebilmektedir. Buna karşılık, aynı sürede verilen muadil bir eğitim uluslararası gruplar için çoğu zaman yeterince kapsamlı olmayabilmekte, bu da klinik uygulamanın bilhasssa köklü bir Ar-Ge geleneği olmayan ülkelerdeki başarısını olumsuz etkilemektedir. Bu sebeplerden, üretim maliyeti anlamlı derecede düşürülmedikçe, aracı firmaların kar marjinleri kontrol altına alınmadıkça ve, en önemlisi, gelişmekte olan ülkelerde bilimsel üstyapı ve teknik altyapı gelişmedikçe SVDP ve Yapay Kalp teknolojilerinin dünyaya yayılmasında limitleyici faktörler rol oynamaya devam edeceklerdir.

Madalyonun öbür yüzünden bakıldığında ise, beliren tablo dikkat çekicidir. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde son dönem kalp yetmezliği insidansı gelişmiş ülkelerden az değildir.[119] Üstelik kalp nakli için gerekli olan organ bağışı kültürünün çeşitli sebeplerden henüz arzulanan düzeye erişmemiş olması sebebiyle mekanik dolaşım desteğine büyük bir ihtiyaç vardır.[120] Ve maalesef bu ihtiyaç yukarıda belirtilen ekonomik ve yapısal sorunlardan dolayı tam olarak karşılanamamaktadır. Dolayısıyla ulusal SVDP (LVAD) ve YK (TAH)'lerin üretimi, aralarında Türkiye'nin de bulunduğu bu ülkeler için medikal olduğu kadar insani, sosyal, ekonomik, bilimsel, eğitimsel ve teknolojik bir zaruriyettir. Yadsınmaması gereken bir başka gerçek ise (ki bu iyi haber

sayılabilir), teknik ve teorik olarak bu pompaların tasarlanıp üretilmesinde yer alan can alıcı adımların, 60 yıllık bir uluslararası sürecin sonunda büyük ölçüde rutinleşmiş olduğudur. Bunlar kısaca şu şekilde özetlenebilir:

Bir SVDP cihazının sıfırdan tasarlanıp piyasaya girmesini içeren Ar-Ge çalışmaları, gerek medikal ve cerrahi gerekse mühendislik araştırmalarının çok yoğun, paralel ve girift olarak kullanılmasını gerektiren ve artık standartlaşmış diyebileceğimiz uzun ve detaylı bir bilimsel-teknolojik işbirliğinin üç ayrı aşamasını kapsamaktadır.[121] Bunlar sırasıyla sanal prototip tasarımı ve sanal performans testleri, fiziki prototip üretimi ve fiziksel performans testleri, ve nihai ürün üretimi ve biyolojik performans testleridir. Her aşamada tasarım yakınsama metoduyla iyileştirilir, gerekirse önceki aşamalardaki performans testleri tekrarlanarak arzulanan işlevleri en az hatayla yerine getiren nihai ürün ortaya çıkarılır. Birinci aşama olan sanal prototip tasarımı, anatomik ve fizyolojik kıstaslardan hareketle cihaz prototipinin iç ve dış geometrisinin ve motor gücünün belirlenmesi (parametrik analiz) ve üç boyutta sanal olarak modellenmesi ile başlar. Daha sonra sanal prototipin performansı hesaplamalı akışkanlar dinamiği (HAD; Computational Fluid Dynamics, CFD) ile simüle edilir ve tasarım kriterlerini sağlayan geometri ve güç parametreleri yakınsanır (iterasyon). İlk aşama, yakınsama sonucunda performansı eniyileştirilmiş (optimization) sanal prototipin elde edilmesiyle sona erer.[122] İkinci aşama, şeffaf plastik maddeden fiziksel prototip üretimi ile başlayıp nihai ürün tasarımına kadar geçen süreci kapsamaktadır. Performansı sayısal yöntemlerle sınanmış olan sanal prototipin şeffaf malzemeden üretilen bir hazne içine yerleştirilen fiziki versiyonu bu kez gerçek basınç ve akış koşullarında, optik görüntüleme yöntemleri, örneğin Parçacık Hızı Görüntüleme (PHG, Particle Image Velocimetry, PIV) ile; ve/veya hemodinamik kalp-damar sistemi simülasyon devreleri (KDSD; Cardiovascular Mock Circuit, CVMC) kullanılarak incelenir.[123,124] Şeffaf prototipe motor konulamayacağından, prototip bir Dış Tahrik Mekanizması (DTM; External Actuation Mechanism, EAM) ile çalıştırılır. İlk (sanal) aşamada HAD ile elde edilen sayısal sonuçlar doğrulanır; pompa içinde yüksek kayma gerilmeleri ve ayrılmalı akım bölgeleri oluşuyorsa, geometrik tasarım bunları en aza indirgeyecek şekilde değiştirilir; gerekirse HAD ölçümleri tekrarlanarak sanal ve fiziki sonuçlar yakınsanır ve nihai ürün tasarımı belirlenir. Bu çalışmalara paralel olarak sürdürülen araştırmalarda, pompanın elektromanyetik motoru, rulmanları, konektörleri, giriş-çıkış kanülleri, kablolar, hasta arayüzleri, kontrolörler ve diğer pompa dışı aksesuarlar tasarlanır, geliştirilir, üretilir ve pompa sistemine entegre edilir.

Üçüncü ve son aşamada, nihai SVDP ve aksesuarlarının tıbbi cihaz endüstrisi tarafından gerçek malzeme kullanılarak imal edilmesiyle başlar. Üretilen pilot SVDP'lerin uzun dönem mekanik dayanıklılıkları ve güvenlik testleri hızlandırılmış KDSD'ler üzerinde yapılır. Eşzamanlı olarak sürdürülen biyolojik performans sınanması mühendislik laboratuarında hemoliz testleri ile başlar. Bunu, hayvanlar üzerinde yapılan akut (12 saate kadar) ve kronik (3 aydan 1 yıla kadar) deneyler takip eder. Biyolojik test aşamasının son adımında ürün insanlar üzerinde sınanır. Sınırlı sayıda yürütülen tek merkezli klinik pilot çalışmalarda (Faz I) cihazın emniyetli olduğunun ispatı yapıldıktan sonra (safety), çok merkezli pivot çalışmalarda, önce randomize olmayan (Faz II) sonra da randomize edilmiş (Faz III) denekler üzerinde, pompanın etkisi (efficacy) nicelendirilir. Her aşamada test sonuçlarından gelecek geri-bildirime göre gerekirse pompa tasarımı güncelleştirilir (iterasyon) ve sayısal, fiziki ve biyolojik deney aşamaları tekrarlanır.

Klinikte SVDP kullanımına geçilmeden önceki Ar-Ge sürecinde, bir hekim-mühendis işbirliğinin altı çizilmelidir. Bu işbirliğinin eksik olduğu örneklerde ortaya çıkan model, ya mühendislik açısından (sağlamlık, basınç-debi çıktıları, enerji tüketimi, ergonomi, vs.) yetersiz, ya da klinik açıdan (malzemenin başta kan olmak üzere vücut dokuları ile uyumu, alyuvarları zedeleyecek stresleri yaratmaması, pıhtılaşma sistemini harekete geçirecek stasis alanları oluşturmaması, gerekli doku perfüzyonunu sağlaması, vs) emniyetsiz ve kullanışsız olacaktır. Hekimin Ar-Ge sürecine aktif olarak katılması, hem hekime ürünün klinikte kullanımı esnasında gerekli teknik tecrübeyi kazandıracak, hem de mühendise fizyolojik ve medikal konularda hekimin gereksinimleri hakkında önemli veriler sağlayacaktır. Geliştirmenin hayvan deneyleri aşamasında ise, cerrahın ameliyathanede, kardiyoloğun yoğun bakımda bilfiil görev alması, Loebe örneğindeki gibi klinik uygulamada istenmeyen sorunları en aza indirgeyecektir. Deneysel laboratuarın açık kalp cerahisi, kalp-akciğer pefüzyonu, fluoroskopi, kronik yoğun bakım alanlarında tam donanımlı bir araştırma birimine ve bu birimde 7/24 görev yapmak üzere eğitimli ve tecrübeli veterinerler, patologlar ve veteriner teknisyenlerine gereksinim duyulacaktır. Ne yazık ki yurdumuzda halihazırda faaliyet gösteren uygulamalı hayvan araştırma laboratuarları, SVDP ile yaşatılan bir büyükbaş hayvanı bir yıla yakın bir süre

yoğun bakımda idame etme tecrübesine sahip düzeyde değildir; ve bu husus büyük bir ihtiyaç teşkil etmektedir.

Yaklaşık 5 yıllık bir süreç sonucu uluslararası kullanım standartlarına uyumlu olarak geliştirilen SVDP'nin, klinikte genel kullanım izinlerinin alınması için kamu sağlığından sorumlu mercilere gerekli başvurular yapılır. Hikayemizde bahsi geçen iki örnekten de rahatça anlaşılabileceği gibi, bu son aşamada yöneticilerin yerel mevzuata hakimiyeti son derece önemlidir. HemoPump gibi son derece emniyetli, etkin ve ekonomik bir SVDP'nin hakettiği klinik potansiyelin çok altında kalan, IABP muadili bir statüye mahküm edilmesine karşın; MicroMed gibi teknik ve klinik açıdan yetersiz bir teknolojinin, karşılaşılan onca soruna rağmen, dünyanın tüm pazarlarında her türlü endikasyonda rahatça kullanılabiliyor olmasının başka bir izahı olmasa gerekir.

Yukarıda belirtildiği gibi, yetkin bir büyük hayvan laboratuarının tesis edilmesi dahil olmak üzere, özgün bir SVDP geliştirilmesi kapsamında atılacak adımların her birinin çeşitli varyasyonları en ince ayrıntısına kadar uluslararası literatürde yayınlanmış, patentler kamuya açılmış, metotlar çeşitli bağımsız gruplar tarafından tekrarlanarak onaylanmış, idari unsurlar dahil olmak üzere sır olan pek az belki de sıfır unsur kalmıştır. Sonuç olarak, özgün bir ulusal Ar-Ge programının kurulması, yürütülmesi ve başarıyla sonuçlandırılması gelişmekte olan ülkeler için artık erişilmez bir rüya olmaktan çıkmış, son derece ulaşılabilir ve gerçekçi bir olasılık kapsamına girmiştir. Ülkemiz söz konusu olduğunda, amaca ulaşmak için gereken bilimsel destek fonları kamuda, teorik birikim akademide, teknolojik birikim ise gerek sanayide gerekse akademide fazlasıyla mevcuttur. Günümüzde hala çözülememiş olan birtakım problemler akademisyenler için son derece cazip, bakir, özgün araştırma konuları teşkil etmektedir. Kalp döngüsünün her anında sol karıncığın basınç-hacim ilişkisini ayarlayan miyokardiyal elastansın zamana göre değişiminin sarkomer bazında simülasyonu; normal, egzersiz ve yetmezlik fizyolojilerini elastansa göre fizyolojik sadakatle simüle edecek KDSD'lerin tasarımı; SVDP mekano-elektrik performansını sol ventriküler hemodinamik yükle oranlı değişecek metabolik talebe göre ayarlayabilen, hastaya özgü, geri beslemeli otomatik kontrol algoritmalarının yazılımı; ve SVDP otomatik kontrolörüne atardamar basıncı, periferik doku oksijenasyonu, serbest plazma hemoglobini, interstisyel akciğer basıncı, vb gibi anlık fizyolojik verileri sürekli ve wireless ortamda aktarabilen, biyolojik enerjiyle şarj edilebilir, kan ve doku ile uyumlu, dayanıklı ve güvenilir mikroskopik ve nanoskopik biyosensörlerin imalatı gibi problemler akla ilk gelen teknik araştırma alanlarıdır. Tıbbi ve fizyolojik konularda ise kronik nabızsız fizyolojinin arteriyel tonus, endotelyal fonksiyon, vasküler permeabilite, hücresel ve hümoral düzenleyici faktör salgılanımı ve doku ve organ fonksiyonu üzerinde etkilerinin araştırılması; SVDP'lerin akut miyocardit, post-kardiyotomi veya post-partum kardiyak yetmezlik gibi olgularda iyileşmeye köprü (bridge to recovery) endikasyonuyla kullanılması durumunda optimal eksplantasyon zamanını objektif kriterlere dayandırmayı sağlayabilecek hormonal, hücresel, histolojik ve sistemik probların belirlenmesi gibi cevap ve çözüm bekleyen birçok sorun sayılabilir.[125] Bu sorunların herbiri, üzerinde spesifik olarak çalışılmaya değer, üniversiteye veya firmaya bilimsel araştırma fonu kazandırabilecek, ihtisaslaşmış laboratuar altyapılarının kurulmasını gerektiren, üzerinde çok sayıda tez ve disertasyon çıkartılabilecek, bildiri ve makale yayınlanabilecek, atıf alınabilecek yaygın etkisi yüksek araştırma konularıdır; ve ülkenin eğitimsel altyapısına ve bilimsel saygınlığına katkıda bulunma potansiyelini haizdir.

Bu gereksinimler göz önünde bulundurularak son yıllarda yurdumuzda iki SVDP tasarım çalışması başlatılmıştır. Bunların ilki Nilüfer Eğrican ve Süha Küçükaksu tarafından (Yeditepe Üniversitesi, Istanbul) İsmail Lazoğlu (Koç Üniversitesi, Istanbul) işbirliğiyle 2007'de başlatılan TÜBİTAK destekli 3. kuşak santrifüj akışlı bir SVDP projesidir.[126] Çalışmada fiziki pompa prototipi üretilmiş olup *in vitro* hemoliz testleri başlamak üzeredir. İkinci program ise yazarın yürütücülüğünde 2009'da TÜBİTAK ve San-Tez destekleriyle başlatılan ve ikinci aşaması (fiziki performans testleri) bitmek üzere olan 2. kuşak eksenel bir pompa Ar-Ge çalışmasıdır ve halen Yıldız Teknik Üniversitesi'nde devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dale HH, Schuster EH. A double perfusion pump. J Physiol 1928;64(4):356-64.
2. Gibbs OS. An artificial heart. J Pharmacol Exper Ther 1930;38:197.
3. Demikhov VP. Chapter 5. In: Haigh B, ed. Experimental Transplantation of Vital Organs. Moscow: Translation Medgiz; 1960. p.212-3.
4. Langer RM. Vladimir P. Demikhov, a pioneer of organ transplantation.Transplant Proc 2011;43(4):1221-2.
5. Akutsu T, Kolff JW. Pernmanent substitutes for valves and heart. Trans ASAIO 1958;4(1): 230-5.
6. Liotta DS. Michael E. DeBakey and Denton A. Cooley- Mike, the Master Assembler; Denton, the Courageous Fighter: A Personal Overview Unforgettable Past Remembrances in the 1960s. Open Journal of Thoracic Surgery 2012;2(3):37-45.
7. Liotta D, Hall CW, Henly WS, Cooley DA, Crawford ES, Debakey ME. Prolonged assisted circulation during and after cardiac or aortic surgery. Prolonged partial left ventricular bypass by means of ıntracorporeal circulation. Am J Cardiol 1963;12(3):399-405.
8. DeBakey ME, Liotta D, Hall CW. "Left Heart Bypass Using an Implantable Pump. Mechanical Devices to Assist the Falling Heart," Proceedings of the 1964 Conference sponsored by the Committee of Trauma, National Academy of Science, National Research Council. Washington DC;1966. p.223-39.
9. Akers WW, O'Bannon W, Hall CW, Liotta D. Design and operation of a paracorporeal bypass pump. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1966;12:86-93.
10. DeBakey ME. Left ventricular bypass pump for cardiac assistance. Clinical experience. Am J Cardiol 1971;27(1):3-11.
11. Cooley DA. The total artificial heart as a bridge to cardiac transplantation: personal recollections. Tex Heart Inst J 2001;28(3):200-2.
12. Cooley DA, Liotta D, Hallman GL, Bloodwell RD, Leachman RD, Milam JD. Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement. Am J Cardiol 1969;24(5):723-30.
13. W. J. Kolff. Artificial organs forty years and beyond: Dedication. http://web.stanford.edu/dept/HPS/transplant/html/kolff.html
14. Kwan-Gett C, Zwart HH, Kralios AC, Kessler T, Backman K, Kolff WJ. A prosthetic heart with hemispherical ventricles designed for low hemolytic action. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1970;16:409-15.
15. Jarvik R, Volder J, Olsen D, Moulopoulos S, Kolff WJ. Venous return of an artificial heart designed to prevent right heart syndrome. Ann Biomed Eng 1974;2(4):335-42.
16. Olsen DB, Devries WC, Oyer PE, Reitz BA, Murashita J, Kolff WJ, et al. Artificial heart implantation, later cardiac transplantation in the calf. Trans Am Soc Artif Intern Organs 1981;27:132-6.
17. DeVries WC, Anderson JL, Joyce LD, Anderson FL, Hammond EH, Jarvik RK, et al. Clinical use of the total artificial heart. N Engl J Med 1984;310(5):273-8.
18. Gideon G. The artificial heart juggernaut.The Hastings Center Report 1989;19(2):24-31.
19. Akalin H, Çorapçioğlu E T, Uçanok K, Eren N T, Aral A, Özyurda Ü, et al. Ülkemizde ilk yapay kalp uygulaması (Symbion J-7). Turkiye Klinikleri J Med Sci 1989;9(4):294-6.
20. Wei J, Cheng KK, Tung DY, Chang CY, Wan WM, Chuang YC. Successful use of phoenix-7 total artificial heart. Transplant Proc 1998;30(7):3403-4.
21. Copeland JG, Smith RG, Arabia FA, Nolan PE, Sethi GK, Tsau PH, et al. Cardiac replacement with a total artificial heart as a bridge to transplantation. N Engl J Med 2004; 351(9):859-67.
22. Slepian MJ, Smith RG, Copeland JG. The syncardia cardiowest™ total artificial heart. Fundamental and Clinical Cardiology 2006;56: 473.
23. http://www.syncardia.com/2010-press-release/turkeys-1st-implant.html
24. http://www.syncardia.com/2011-press-releases/largest-private-hospital-in-turkey-performs-1st-implant-of-syncardias-total-artificial-heart.html
25. https://www.yumpu.com/tr/document/view/24096960/ankara-taptan-bir-alk-ankara-aniversitesi/3
26. http://www.syncardia.com/2013-press-releases/turkeys-1st-pediatric-patient-to-receive-the-syncardia-total-artificial-heart-celebrates-18th-birthday/itemid-1337.html
27. Dowling RD, Gray LA Jr, Etoch SW, Laks H, Marelli D, Samuels L, et al. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;127(1):131-41.
28. Frazier OH, Tuzun E, Cohn W, Tamez D, Kadipasaoglu KA. Total heart replacement with dual centrifugal ventricular assist devices. ASAIO J 2005;51(3):224-9.
29. Frazier OH, Tuzun E, Cohn WE, Conger JL, Kadipasaoglu KA. Total heart replacement using dual intracorporeal continuous-flow pumps in a chronic bovine model: a feasibility study. ASAIO J 2006; 52(2):145-9.
30. Frazier OH, Cohn WE, Tuzun E, Winkler JA, Gregoric ID. Continuous-flow total artificial heart supports long-term survival of a calf. Tex Heart Inst J 2009;36(6):568-74.
31. Frazier OH, Cohn WE. Continuous-flow total heart replacement device implanted in a 55-year-old man with end-stage heart failure and severe amyloidosis. Tex Heart Inst J 2012;39(4):542-6.
32. Timms D, Fraser J, Hayne M, Dunning J, McNeil K, Pearcy M. The BiVACOR rotary biventricular assist device: concept and in vitro investigation. Artif Organs 2008;32(10):816-9.
33. Bud Frazier & Billy Cohn at TEDMED, 2012. https://www.youtube.com/watch?v=64-QTOUGNSk
34. Rafferty EH, Kletschka HD, Wynyard M, Larkin JT, Smith LV, Cheathem B. Artificial heart. I. Application of nonpulsatile force-vortex principle. Minn Med 1968;51(1):11-6.
35. Bernstein EF, Castaneda AR, Blackshear PL, Varco RL. Prolonged mechanical support: analysis of certain physical and physiologic considerations. Surgery 1965;57:103-22.
36. Murakami T, Golding LR, Jacobs G, Takatani S, Sukalac R, Harasaki H, et al. Nonpulsatile biventricular bypass using centrifugal blood pumps. Jpn J Artif Organs 1979;8:636-639.
37. Golding LR, Groves LK, Peter M, Jacobs G, Sukalac R, Nosé Y, et al. Initial clinical experience with a new temporary left ventricular assist device. Ann Thorac Surg 1980;29(1):66-9.
38. Frazier OH, Bricker JT, Macris MP, Cooley DA. Use of a left ventricular assist device as a bridge to transplantation in a pediatric patient. Tex Heart Inst J 1989;16(1):46-50.
39. Norman JG, Whalen RL, Daly BDT, Migliore JJ, Huffman FN. An implantable abdominal left ventricular assist device. Clin Res 1972;20(5):855.
40. Filler RM, Bernhard WF, Bankole M, LaFarge CG, Robinson T. An implantable left ventricular-aortic assist device. J Thorac Cardiovasc Surg 1967;54(6):795-806.
41. Norman JC, Bernhard WF. Criteria, Protocols And Reporting Forms For Initial Left Ventricular Assist Device Clinical Trials. Cardiovasc Dis 1975;2(4):438-45.
42. Norman JC, Duncan JM, Frazier OH, Hallman GL, Ott DA, Reul GJ, et al. Intracorporeal (abdominal) left ventricular assist devices or partial artificial hearts: a five-year clinical experience. Arch Surg 1981;116(11):1441-5.
43. Norman JC, Brook MI, Cooley DA, Klima T, Kahan BD, Frazier OH, et al. Total support of the circulation of a patient with post-cardiotomy stone-heart syndrome by a partial artificial heart (ALVAD) for 5 days followed by heart and kidney transplantation. Lancet 1978;1(8074):1125-7.

44. Bernhard WF, LaFarge CG, Liss RH, Szycher M, Berger RL, Poirier V. An appraisal of blood trauma and blood-prosthetic interface during left ventricular bypass in the calf and humans. Ann Thorac Surg 1978;26(5):427-37.
45. Frazier OH, Duncan JM, Radovancevic B, Vega JD, Baldwin RT, Burnett CM, et al. Successful bridge to heart transplant witnh a new ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 1992;11(3 Pt 1):530-7.
46. Jeevanandam V. Cardiac Transplant for LVAD Bridge Patients: Strategies, Techniques and Outcomes. AATS Annual Meeting 2014. http://aats.org/annualmeeting/ProgramBooks/2014/presentations/89/LVAD-BTT-2014.pdf
47. Bindels J, Grigsby J. Considerations and calculations about the optimum solenoid to be used for an intrathoracic artificial heart. Trans ASAIO 1961;7:369.
48. Solenoid actuators and generators and method of using same Inventors: William T. Link; Peer M. Portner, both of Berkeley, Calif.Arkon Scientific Laboratories, Berkeley, Calif.Filed 1971. p.137-230.
49. Portner PM, Oyer PE, McGregor CGA, et al. First human use of an electrically-powered implantable ventricular assist system. Artif Organs 1985;9:36-41.
50. El-Banayosy A, Deng M, Loisance DY, Vetter H, Gronda E, Loebe M, et al. The European experience of Novacor left ventricular assist (LVAS) therapy as a bridge to transplant: a restrospective multi-centre study. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15(6):835-41.
51. Aggarwal S, Pagani FD. Bridge to transplantation: current outcomes. J Card Surg 2010;25(4):455-61.
52. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345(20):1435-43.
53. Mehta SM, Pae WE Jr, Rosenberg G, Snyder AJ, Weiss WJ, Lewis JP, et al. The LionHeart LVD-2000: a completely implanted left ventricular assist device for chronic circulatory support. Ann Thorac Surg 2001;71(3suppl): S156-61.
54. Körfer R, El-Banayosy A. Lionheart LVAS: Erste Klinische Erfahrungen. Biomedical Engineering 2001;46(suppl1):45-6.
55. Pae WE, Connell JM, Adelowo A, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, et al. Does total implantability reduce infection with the use of a left ventricular assist device? The LionHeart experience in Europe. J Heart Lung Transplant 2007;26(3):219-29.
56. Pae WE, Connell JM, Boehmer JP, Korfer R, El-Banayosy A, Hetzer R, et al. Neurologic events with a totally implantable left ventricular assist device: European LionHeart Clinical Utility Baseline Study (CUBS). J Heart Lung Transplant 2007;26(1):1-8.
57. Hill JD, Farrar DJ, Hershon JJ, Compton PG, Avery GJ 2nd, Levin BS, et al. Use of a prosthetic ventricle as a bridge to cardiac transplantation for postinfarction cardiogenic shock. N Engl J Med 1986;314(10):626-8.
58. Farrar DJ. The thoratec ventricular assist device: a paracorporeal pump for treating acute and chronic heart failure. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2000;12(3):243-50.
59. Slaughter MS, Tsui SS, El-Banayosy A, Sun BC, Kormos RL, Mueller DK, et al. Results of a multicenter clinical trial with the thoratec implantable ventricular assist device. J Thorac Cardiovasc Surg 2007;133(6):1573-80.
60. Yagdi T, Oguz E, Ayik F, Ertugay S, Nalbantgil S, Engin C, et al. Ventricular assist system applications in end-stage heart failure. Transplant Proc 2011;43(3):923-6.
61. Frazier OH, Bricker JT, Macris MP, Cooley DA. Use of a left ventricular assist device as a bridge to transplantation in a pediatric patient. Tex Heart Inst J 1989;16(1):46-50.
62. Wampler RK, Frazier OH, Lansing AM, Smalling RW, Nicklas JM, Phillips SJ, et al. Treatment of cardiogenic shock with the hemopump left ventricular assist device. Ann Thorac Surg 1991;52(3):506-13.
63. Dixon SR, Henriques JP, Mauri L, Sjauw K, Civitello A, Kar B, et al. A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. JACC Cardiovasc Interv 2009;2(2):91-6.
64. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, Henriques JP, Dixon S, Massaro J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. Circulation 2012;126(14):1717-27.
65. NIH/SBIR R44 HL 54295, Axial Flow Blood Pump With Simplified Bearings (1996-98).
66. Butler KC, Maher TR, Kormos RL, Griffith BP, Borovetz HS, Antaki JF. Development of an implanted axial flow LVAS. Proceedings Cardiovascular Science and Technology Conference (AAMI), 1992; 173.
67. Butler KC, Maher TR, Thomas DC, Borovetz HS, Antaki JF, Litwak P. Design and development of miniature axial flow blood pumps. American Society of Mechanical Engineers, Advances in Bioengineering 1994;28:29-30.
68. Bozeman RJ, Akkerman JW, Aber GS, Van Damm GA, Bacak JW, Svejkovsky PA, et al. Rotary blood pump. Patent #: 5527159; Filed: 11-10-93; Issued: 6-18-96; Assignee: USA (represented by NASA).
69. DeBakey ME, Benkowski R. The DeBakey/NASA axial flow ventricular assist device. In: Akutsu T, Koyanagi H, eds. Heart Replacement and Artificial Heart 6. Tokyo, Japan: Springer Verlag; 1998:407-413.
70. Wieselthaler GM, Schima H, Lassnigg A, Pacher R, Ovsenk T, Laufer G, et al. The DeBakey VAD axial flow pump: first clinical experience with a new generation of implantable, nonpulsatile blood pumps for long-term support prior to transplantation. Wien Klin Wochenschr 1999;111(16):629-35.
71. Wieselthaler GM, Schima H, Lassnigg AM, Dworschak M, Pacher R, Grimm M, et al. Lessons learned from the first clinical implants of the DeBakey ventricular assist device axial pump: a single center report. Ann Thorac Surg 2001;71(3 Suppl):S139-43.
72. Goldstein DJ. Worldwide experience with the MicroMed DeBakey Ventricular Assist Device as a bridge to transplantation. Circulation 2003;108 Suppl 1:II272-7.
73. Kucukaksu DS, Sener E, Undar A, Noon GP, Tasdemir O. First Turkish Experience with MicroMed DeBakey VAD. Tex Heart Inst J 2003;30(2):114-20.
74. Morales DL, Dibardino DJ, McKenzie ED, Heinle JS, Chang AC, Loebe M, et al. Lessons learned from the first application of the DeBakey VAD Child: an intracorporeal ventricular assist device for children. J Heart Lung Transplant 2005;24(3):331-7.
75. Noon GP. Presented at the Joint Session of the Denton A. Cooley Cardiovascular Surgical Society and the Michael E. DeBakey International Surgical Society; Austin, Texas, 10–13 June 2010
76. Macris MP, Parnis SM, Frazier OH, Fuqua JM Jr, Jarvik RK. Development of an implantable ventricular assist system. Ann Thorac Surg 1997;63(2):367-70.
77. Frazier OH, Myers TJ, Westaby S, Gregoric ID. Use of the Jarvik 2000 left ventricular assist system as a bridge to heart transplantation or as destination therapy for patients with chronic heart failure. Ann Surg 2003;237(5): 631-7.
78. Frazier OH, Myers TJ, Gregoric I. Biventricular assistance with the Jarvik FlowMaker: a case report. J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128(4):625-6.
79. Westaby S, Banning AP, Jarvik R, Frazier OH, Pigott DW, Jin X, et al. First permanent implant of the Jarvik 2000 Heart. Lancet 2000;356(9233):900-3.
80. Macha M, Litwak P, Yamazaki K, Kameneva M, Kerrigan JP, Antaki JF, et al. Survival for up to six months in calves supported with an implantable axial flow ventricular assist device. ASAIO J 1997;43(4):311-5.

81. Lavee J, Paz Y. Mechanical alternatives to the human heart: future devices. Isr Med Assoc J 2002;4(4):290-3.
82. Frazier OH. Unforseen consequences of therapy with continuous-flow pumps. Circ Heart Fail 2010;3(6):647-9.
83. Frazier OH, Delgado RM 3rd, Kar B, Patel V, Gregoric ID, Myers TJ. First clinical use of the redesigned HeartMate II left ventricular assist system in the United States: a case report. Tex Heart Inst J 2004;31(2):157-9.
84. Pagani FD, Miller LW, Russell SD, Aaronson KD, John R, Boyle AJ, et al. Extended mechanical circulatory support with a continuous-flow rotary left ventricular assist device. J Am Coll Cardiol 2009;54(4):312-21.
85. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med 2009;361(23):2241-51.
86. Park SJ, Milano CA, Tatooles AJ, Rogers JG, Adamson RM, Steidley DE, et al. Outcomes in advanced heart failure patients with left ventricular assist devices for destination therapy. Circ Heart Fail 2012;5(2):241-8.
87. Bramm G, Novak P, Olsen DB. A free-floating body as the rotor of a centrifugal blood pump for LVAD or TAH. Int J Artif Organs 1982;5(3):161-2.
88. Olsen DB, Bramm G. Blood pump with a magnetically suspended impeller.Trans Am Soc Artif Intern Organs 1985;31:395-401.
89. Akamatsu T, Nakazeki T, Itoh H. Centrifugal blood pump with a magnetically suspended impeller. Artif Organs 1992;16(3):305-8.
90. Akamatsu T, Tsukiya T, Nishimura K, Park CH, Nakazeki T. Recent studies of the centrifugal blood pumps with a magnetically suspended impeller. Artif Organs 1995;19(7): 631-4.
91. Nojiri C, Kijima T, Maekawa J, Horiuchi K, Kido T, Sugiyama T, et al. More than one year continuous operation of a centrifugal pump with a magnetically suspended impeller. ASAIO J 1997;43(5):M548-52.
92. Nojiri C, Fey O, Jaschke F, A. Medevedev, D. Munjal, et al. Long-term circulatory support with the DuraHeart mag-lev centrifugal left ventricular assist system for advanced heart failure patients eligible to transplantation: European experiences. J Heart Lung Transplant 2008;27(2):S245.
93. Griffith B, Jenkins E, Pagani FD. First American experience with the Terumo DuraHeart left ventricular assist system. Perfusion 2009;24(2):83-9.
94. Moazami N, Pagani F, Feldman D, Naka Y, Bailey S, Camacho M. Hemocompatibility of a fully magnetically levitated centrifugal LVAD: Results from the DuraHeart pivotal trial. J Heart Lung Transplant 2013;32(4supplement):s11.
95. Long JW, Diegel PD, Antaki JF, Bearnson GB, Paden D, Allaire PE, et al. Preliminary in vivo experience with the new HeartQuest MagLev LVAD. ASAIO Journal 2001;47(2):134.
96. Paden B, Antaki JF, Groom N. Animal trials of a magnetically levitated left-ventricular assist device. 5th International Symposium on Magnetic Suspension Technology, Santa Barbara CA, 1999:251-8.
97. Nuesser P, Arndt A, Kilic A, Goettel P, Müller J. A completely magnetically levitated axial-flow blood pump technical aspects. ASAIO Journal 2002;48(2):198.
98. Müller J, Weng Y, Nuesser P, Goettel P, Arndt A, Kilic A, et al. Third generation of mechanical cardiac assist systems as long-term supporting devices for patients with heart failure. 24th Congress of the European Society of Cardiology, Berlin, 31.Ağustos.-4 Eylül 2002. European Heart Journal 2002; 23 (Abstract-Suppl): 709.
99. Muller J, Weng Y, Goettel P, Nuesser P, Kilic A, Arndt A, et al. The First Implantation of the INCOR I Axial Flow Pump with Magnetic Bearings, 10th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps, Osaka-Japan, (2002).
100. Mueller J, Nuesser P, Graichen H, et al. Three years of experience with the magnetically levitated axial flow pump INCOR. Artif Organs 2006;30(2):A13.
101. Schoeb R, Barletta N, Fleischli A, Foiera G, Gempp T, Reiter H-G, et al. A bearingless motor for a left ventricular assist device (LVAD). 7th ISMB. 7th international symposium on magnetic bearings. Zurich, Switzerland, August 23-25, 2000. p.383-8.
102. Loree HM, Bourque K, Gernes DB, Richardson JS, Poirier VL, Barletta N, et al. The Heartmate III: design and in vivo studies of a maglev centrifugal left ventricular assist device. Artif Organs 2001;25(5):386-91.
103. Tuzun E, Akay MH, Karabay KO, Tamez D, Frazier H, Kadipasaoglu K. Hematological, biochemical, and end-organ effects of the Levitronix® centrifugal left ventricular assist device in a bovine model. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2005;13(3):199-204.
104. De Robertis F, Birks EJ, Rogers P, Dreyfus G, Pepper JR, Khaghani A. Clinical performance with the Levitronix Centrimag short-term ventricular assist device. J Heart Lung Transplant 2006;25(2):181-6.
105. Larose JA, Tamez D, Ashenuga M, Reyes C. Design concepts and principle of operation of the Heartware ventricular assist system. ASAIO J 2010;56(4):285-9.
106. Tuzun E, Roberts K, Cohn WE, Sargin M, Gemmato CJ, Radovancevic B, et al. In vivo evaluation of the HeartWare centrifugal ventricular assist device. Tex Heart Inst J 2007;34(4):406-11.
107. Wieselthaler GM, Strueber M, O'Driscoll GA, Jansz P, Khaghani A. Experience with the novel HeartWare HVAD with hydromagnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. J Heart Lung Transplant 2008;27(2suppl): s245.
108. Wood C, Maiorana A, Larbalestier R, Lovett M, Green G, O'Driscoll G. First successful bridge to myocardial recovery with a Heartware HW-VAD. J Heart Lung Transplant 2008;27(6):695-7.
109. Aaronson KD, Slaughter MS, Miller LW, McGee EC, Cotts WG, Acker MA, et al. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. Circulation 2012;125(25):3191-200.
110. Hetzer R, Krabatsch T, Stepanenko A, Hennig E, Potapov EV. Long-term biventricular support with the heartware implantable continuous flow pump. J Heart Lung Transplant 2010;29(7):822-4.
111. Wieselthaler GM, O Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Strueber M; HVAD Clinical Investigators. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. J Heart Lung Transplant 2010;29(11): 1218-25.
112. Strueber M, O'Driscoll G, Jansz P, Khaghani A, Levy WC, Wieselthaler GM, et al. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. J Am Coll Cardiol 2011;57(12):1375-82.
113. Slaughter MS, Pagani FD, McGee EC, Birks EJ, Cotts WG, Gregoric I, et al. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. J Heart Lung Trans 2013;32(7):675-83.
114. Topkara VK, O'Neill JK, Carlisle A, Novak E, Silvestry SC, Ewald GA. Heartware and Heartmate II left ventricular assist devices as bridge to transplantation: a comparative analysis. Ann Thorac Surg 2014;97(2):506-12.
115. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, et al. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med 2009;361(23):2241-52.
116. Rogers JG, Aaronson KD, Boyle AJ, Russell SD, Milano CA, Pagani FD, et al. Continuous flow left ventricular assist device improves functional capacity and quality of life of advanced heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2010;55(17):1826-34.

117. Nativi JN, Drakos SG, Kucheryavaya AY, Edwards LB, Selzman CH, Taylor DO, et al. Changing outcomes in patients bridged to heart transplantation with continuous- versus pulsatile-flow ventricular assist devices: an analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2011;30 (8):854-61.

118. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. J Heart Lung Transplant 2014;33 (6):555-64.

119. Ministry of Health of Republic of Turkey, Preventing and controling Cardiovascular Diseases Program in Turkey, National Disease Burden and Cost Effectiveness, No 743, 2008, Ankara.

120. Ministry of Health of Republic of Turkey, National Organ and Tissue Transplant Coordination System, 2008.

121. Bartley P Griffith, Robert L Kormos, Harvey S Borovetz, Kenneth Litwak, James F Antaki, Victor L Poirier, Kenneth C Butler. HeartMate II left ventricular assist system: from concept to first clinical use Presented at the Fifth International Conference on Circulatory Support Devices for Severe Cardiac Failure, New York, 2000.

122. Toptop K, Kadipasaoglu KA. Design and numeric evaluation of a novel axial-flow left ventricular assist device. ASAIO J 2013;59(3): 230-9.

123. Dadgar S, Aka İB, Özharar S, Kadıpaşaoğlu KA. “Particle Image Velocimetry (PIV) Evaluation of the Performance of an Novel Axial-flow Left Ventricular Assist Device”, International OSA Network of Students (IONS)-15, Ankara, 2014.

124. Eken EG, S. Seker, E.M. Sezer, K.A. Kadipasaoglu, ASAIO 58th Annual Conference konferansı dahilinde "ASAIO Journal Vol. 58 (Issue 3, May/June)" bildiri kitapçığındaki "Elastance-driven Mock Circuit Controlled with Variable Arterial Capacitance and Resistance", 32 pp., San Francisco, CA, 30 Nisan 2012

125. Frazier OH. Unforeseen consequences of therapy with continuous-flow pumps. Circ Heart Fail 2010;3(6):647-9.

126. Eğrican AN, et al. Minyatür Bir Yapay Kalp Pompa Sisteminin Tasarımı, Analizi Ve Prototip Üretimi. Yeditepe Üniversitesi, (2007 - 2010) TÜBİTAK Projesi - 106M309.