

Kalp Transplantasyonunda 3 Yıllık Deneyim

Doç. Dr. Ahmet HAMULU, Y. Doç. Dr. Tahir YAĞDI, Doç. Dr. Sanem NALBANTGİL,
Doç. Dr. Mustafa ÖZBARAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Bornova, İzmir

ÖZET

Amaç: Son dönem kalp yetersizliğindeki olguların tedavisinde son 20 yılda birçok gelişme gözlenmiştir. Kardiyak transplantasyon bu olgularda uzun dönem sağ kalım oranına sahip en uygun tedavi yöntemidir.

Materyal ve Metod: Son 3 yıllık periyotta kliniğimizde 18 olguya kardiyak transplantasyon uygulanmıştır. Hastaların 5'i kadın 13'ü erkek idi. Yaş ortalaması 44.7 ± 14.1 idi (21-63 yaş). Etiyoloji 10 hastada idiyopatik dilate kardiyomyopati, 7 hastada ise iskemik kardiyomyopati idi. Tüm olgularda biatrial teknikle ortotopik KT uygulandı. Ortalama kardiyak iskemi süresi $171,4 \pm 78,5$ dakikadır (101-335 dakika). Hastaların tümüne üçlü immunosüpresif tedavi protokolü (siklosporin A, prednisone, azathioprine) uygulanmıştır. Rejeksiyon izleminde rutin olarak endomi-yokardiyal biyopsi kullanılmıştır. Tüm olgular yılda bir kez koroner anjiyografi uygulanmaktadır.

Bulgular: Perioperatif mortalite 2 olgu ile %11.1'dir. Bir olguda uzamış entübasyon, 2 olguda da erken dönemde akut böbrek yetersizliği gelişmiştir. Bir olgu sepsis, 1 olgu hemofagositik sendrom, 2 olgu aspergillus pnömonisi, 1 olgu da stafilokok pnömonisi nedeniyle kaybedilmiştir. Mortalitelere hepsi postoperatif ilk 6 ay içinde gözlenmiştir. Yedi olguda tedavi gerektiren Grade IIIA veya üstü rejeksiyon saptanmıştır.

Tartışma: Kardiyak transplantasyondaki ilk deneyimlerimizin sonuçları ümit vericidir. Kardiyak transplantasyon uygulanan olgular rejeksiyon ve enfeksiyon yönünden yakın takip edilmelidir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30: 183-190*

Anahtar kelimeler: Kalp transplantasyonu, immunsüpresyon, akut rejeksiyon

Kalp transplantasyonu (KT) 1967'den beri son dönem kalp yetersizliği tedavisinde kabul gören bir tedavi seçeneğidir (1). Stanford grubu tarafından Siklosporin A'nın immunsüpresyon amacıyla kullanılmasıyla transplantasyonda modern çağ başlamış, erken ve geç yaşama oranlarında belirgin düzelmeler elde edilmiştir (2,3). 1980'li yıllarda KT prosedürü uygulayan merkez sayısında artış olmuş, 1990'lı yıllarda üst seviyeye ulaşmıştır (3). Ülkemizde 1968 yılında yapılan ilk KT girişimlerinden sonra uzun bir

süre transplantasyon işlemi uygulanmamış ve 1989 yılında Bayezid ve arkadaşları tarafından başarılı bir KT bildirilmiştir (4). Günümüze kadar geçen 10 yılı aşkın bir sürede az sayıda merkezde kısıtlı sayıda KT yapılabilmektedir (5,6). Kliniğimizde ilk KT Şubat 1998'de yapılmış ve yaklaşık 3.5 yıllık sürede transplantasyon uygulanan olgu sayısı 18 olmuştur. Bu yazıda KT uyguladığımız olgular, preoperatif hazırlık dönemi, operatif veriler ve postoperatif takip açısından değerlendirilmiştir.

MATERYEL ve METOD

Kliniğimizde Şubat 1998 ve Mayıs 2001 tarihleri arasında KT uygulanan 18 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların 5'i kadın 13'ü erkek olup yaş ortalaması 44.7 ± 14.1 'dir (21-63 yaş). Onsekiz olgunun 11'i (%61.1) idiyopatik dilate kardiyomyopati, 7'si (%38.9) ise iskemik kardiyomyopati nedeniyle transplantasyon programına alınmışlardır (Tablo 1). Dört hastada geçirilmiş koroner arter bypass cerrahisi öyküsü mevcuttur. Olguların 9'u UNOS kriterlerine göre status I'de olup bunlardan 4'üne acil çağrı sonucunda transplantasyon uygulanmıştır. Olgularda standart ortotopik transplantasyon tekniği uygulanmıştır. Ortalama kros klemp süresi 87.3 ± 13.6 dakika (64-115 dakika), ortalama kardiyopulmoner bypass süresi 118.8 ± 23.1 dakika (96-197 dakika), ortalama kardiyak iskemi süresi ise 170.7 ± 61.7 dakikadır (101-335 dakika). Yedi olguda kardiyak iskemi süresi 200 dakikanın üzerindedir (Tablo 2).

Alıcı seçimi: KT için aday olgularda aradığımız kriterler Tablo 3'te sıralanmıştır. KT adayı olan hasta anamnez ve fizik muayene bulguları açısından değerlendirildikten sonra Tablo 4'teki tetkikler uygulanmıştır. Yapılan incelemeler sonrasında KT'na uygun olduğu saptanan olgular transplantasyon programına alınarak alıcı listesine eklenmiştir.

Vericinin Değerlendirilmesi: Organ vericisi bulunduğu yapılan değerlendirme ya da alınan bilgiler ışığında verici kalbinin kullanılır olup olmadığına karar verilmiştir. Vericilerin 12 tanesi hastanemizde bulunurken, 4 verici kalbi başka bir şehirden, 2 kalp ise İzmir içinde başka bir hastaneden getirilmiştir. Hastanemizden elde edilen 12 vericinin 10 tanesi anestezi ve reanimasyon yoğun bakım, 2 tanesi ise nöroloji yoğun bakım ünitesinde yatmakta idi. Vericilerin ölüm nedenleri kafa travması (9 olgu), ateşli silah yaralanması (5 olgu), hipertansif intraserebral hemoraji (3 olgu), intraserebral A-V malformasyon (1 olgu) idi. Verici seçiminde göz önüne alınan kriterler Tablo 5'te sıralanmıştır. Verici adayının kalbinin transplantasyon için uy-

Tablo 1. Olguların preoperatif özellikleri

CİNS	YAŞ	TANI	STATUS	BEKLEME SÜRESİ (AY)	TPG (mmHG)
E	55	İKMP	I	4	19→13*
K	29	DKMP	II	1	12
E	54	DKMP	I	4	13
E	30	DKMP	II	3	10
K	54	DKMP	II	8	14
E	21	DKMP	II	1	8
E	39	İKMP	I	4	12
K	23	DKMP	II	14	4
E	63	İKMP	I	9	15→12*
E	36	İKMP	I	14	11
E	57	İKMP	I	4	7
E	50	İKMP	I	4	6
E	53	DKMP	II	24	16→8*
E	61	İKMP	I	4	20→8*
K	60	DKMP	II	4	14
E	25	DKMP	II	14	11
K	49	DKMP	I	6	7
E	46	DKMP	II	7	16→6*

TPG: Transpulmoner gradiyent (*nİprus öncesi ve sonrası); İKMP: İskemik kardiyomiyopati; DKMP: Dilate kardiyomiyopati

gun olduğuna karar verildikten sonra verici adayına uygun alıcı seçilmiştir. Bu seçimde kullandığımız kriterler ise Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 2. Olguların operatif bulguları ve sonuçları

TARİH	CPB (dk)	X-CLAMP (dk)	KARDİYAK İSKEMİ (dk)	POSTOP İNOTROPİK	POSTOP PACE	TAKİP (ay)	SONUÇ
Şubat 1998	114	81	218	1	1	0	Exitus
Nisan 1998	106	75	116	0	0	40	Şifa
Nisan 1998	101	90	112	0	0	40	Şifa
Ekim 1998	113	88	122	1	0	34	Şifa
Nisan 1999	152	115	152	1	1	28	Şifa
Ağustos 1999	112	67	215	0	0	24	Şifa
Ağustos 1999	121	100	146	0	0	2	Exitus
Haziran 2000	96	71	130	0	0	14	Şifa
Haziran 2000	119	99	229	0	0	14	Şifa
Haziran 2000	116	78	124	0	1	14	Şifa
Eylül 2000	112	84	230	0	1	11	Şifa
Ekim 2000	197	98	214	0	0	10	Şifa
Aralık 2000	114	88	101	0	0	5	Exitus
Ocak 2001	113	80	335	1	0	2	Exitus
Ocak 2001	119	92	126	1	1	1	Exitus
Şubat 2001	125	105	125	1	1	6	Şifa
Mart 2001	94	64	217	0	0	5	Şifa
Mayıs 2001	115	96	160	0	0	2	Şifa

Preoperatif Hazırlık: Alıcıların kliniğe yatışı yapıldıktan sonra muayeneleri yapılarak gerekli laboratuvar tetkikleri tamamlanmıştır. Oral antikoagülan kullanan 6 olguya taze donmuş plazma ve K vitamini verilmiştir. İmmünsüpresyon amacıyla tüm olgulara operasyon öncesinde azathiopirin (4 mg/kg parenteral) ve siklosporin (4-6 mg/kg peroral) verilmiştir. Üçüncü immünsüpresif olarak kullandığımız kortikosteroid anestezi induksiyonu öncesi ve kross klemp sonrası 500 mg, postoperatif ilk 24 saatte ise 375 mg İV metilprednisolone olarak tüm hastalara uygulanmıştır.

Verici kalbinin hazırlanması: Alıcı operasyona hazır hale geldiğinde verici kalbinin ve diğer organlarının çıkarılması için operasyona başlanmıştır. Operasyonun başında median sternotomi yapılarak perikard açılmış ve kalp muayene edilmiştir. Verici kalbinde travma bulgusu, kalıtsal veya edinsel bir patoloji tespit edilmemiş ise alıcı ameliyathaneye alınarak anestezi induksiyonuna ve gerekli kate-terizasyona başlanmıştır. Vericinin kalp haricindeki organlarının diseksiyonu tamamlandıktan sonra yaklaşık 25000-30000 Ü heparin ile antikoagülasyon sağlanmıştır. Süperior vena kava, sinoatrial noda dikkat edilerek çift bağlanarak kesilmiştir. İinferior vena kava transekte edilerek venöz kanın perikarda boşalması sağlanmıştır. Bundan önce perikardın sağ inferoposterior bölümü kesilerek boşalan kanın sağ toraksa drene olması ve perikard boşluğunun temiz kalması sağlanmıştır. Kalp birkaç kez boş çalıştıktan sonra aortaya kross klemp konularak yüksek basınçlı ve yüksek potasyumlu soğuk kristaloid kardiyopleji solüsyonu (Plegisol "643 mg NaCl, 17.6 mg Ca klorhidrat, 325.3 mg Mg klorheksahidrat, 119.3 mg KCl/100 ml", Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) verilmiştir. Bu sırada pulmoner venlerden birine insizyon yapılarak sol kalbin bo-

Tablo 3: Kalp transplantasyonu alıcı kriterleri

- Kardiyak fonksiyonlarda ağır ve geri dönüşümsüz bozulma (EF<20-25%) ve kalp yetersizliği semptomları varlığı (NYHA fonksiyonel kapasite III veya IV)
- Son dönem kalp yetersizliği olup 12 aylık hayat beklentisinin %75'den az olması
- 60 yaşın üstünde olmaması (biyolojik yaşı uygun olgularda 60 yaşın üstüne çıkılabilir)
- Pulmoner vasküler hastalık olmaması (PVR<5-6 Wood ünitesi, Transpulmoner gradientin (ortalama pulmoner arter basıncı - pulmoner kapiller tıkalı basıncı) 15 mmHg'dan düşük olması)
- Belirgin akciğer hastalığı (FEV1/FVC<50%, FEV1<50%) olmaması
- Aktif enfeksiyon ya da potansiyel enfeksiyon kaynağı olmaması
- Belirgin böbrek yetmezliği (kreatinin >2 mg dl, kreatinin klirensi<30-50ml) veya primer karaciğer yetmezliği (KCTF>normalin 2 katı) olmaması
- İnsüline bağımlı diabet olmaması
- Malignite veya amiloidoz yüküsü olmaması
- HBsAg veya HIV pozitifliği olmaması
- Semptomatik yada ileri periferik/serebrovasküler hastalık olmaması
- Alkolizm veya ilaç bağımlılığı olmaması
- Psikososyal stabilite ve tedaviye uyum gösterebilme

EF: Ejeksiyon fraksiyonu; NYHA: New York Heart Association; PVR: Pulmoner vasküler rezistans; FEV1: Bir saniyedeki forced expiratory volume; FVC: Forced vital capacity

şılması ve koronerlerin daha iyi perfüze olması sağlanmıştır. Soğuk izotonik solusyonu ile topikal soğutma uygulanmıştır. Kardiyopleji infüzyonu tamamlanıp kalp tamamen arrest olduktan sonra verici kalbi eksplante edilmiştir.

Operasyon: Verici kalbinin ameliyathaneye ulaşma zamanına göre alıcıya insizyon uygulanmıştır. Verici kalbi ameliyathaneye getirilip son kontrolü yapıldıktan sonra kardiyopulmoner bypass başlatılmıştır. Aortaya kross klemp konulduktan sonra alıcı kalbi sağ ve sol atriumların posterior yarısını korunarak, aorta ve pulmoner arter supraavalvüler düzeyden transekte edilerek eksplante edilmiştir. Verici kalbi alıcının mediastenine getirilerek 3/0 prolen sütür ile sol atriumlar, ardından sağ atriumlar anastomoz edilmiştir. Daha sonra, pulmoner arterler ve son olarak aortalar 4/0 prolen ile anastomoz edilmiştir. Kalp boşluklarından dikkatli bir şekilde hava çıkarıldıktan ve anastomozlar kontrol edildikten sonra kross klemp kaldırılarak iskemik periyod sonlandırılmıştır. Gereğinde inotropik ve pace uygulaması başlatılarak kardiyopulmoner bypass'tan çıkılmış ve hemostaz kontrolü sonrasında olgular postoperatif bakım ünitesine alınmıştır.

Postoperatif immünsüpresyon: Siklosporin dozu kan düzeyi postoperatif ilk ayda 250-300 µg/l, 2. ve 3. aylarda 200-250 µg/l, daha sonra ise yaklaşık 200 µg/l olacak şekilde postoperatif 1. günden itibaren ayarlanarak verilmektedir (yaklaşık 150- 500 mg/gün). Renal fonksiyon bozukluğu gelişen olgularda siklosporin dozu daha düşük tutulmaktadır. Bir olguda siklosporine bağlı böbrek fonksiyon

Tablo 4: Alıcı adayına uygulanacak tetkikler

- Kan grubu tespiti
- Hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testleri
- Elektrokardiyografi ve Holter monitorizasyon
- Teleradyografi ve lateral göğüs grafisi
- Ekokardiyografi
- Sağ kalp kateterizasyonu (MPAP, PCWP, CO, PVR, Transpulmoner gradient) ve anjiyografi dahil sol kalp kateterizasyonu
- İdrar tetkiki
- Kreatinin klirensi
- Solunum fonksiyon testi
- Kan gazı analizi
- PPD testi
- Diş muayenesi
- Viral seroloji (HIV, HBV, HCV)
- CMV(Cytomegalovirus), EBV(Epstein Barr Virüsü) serolojisi
- Toxoplasma gondii serolojisi
- Tiroid fonksiyon testleri
- Serum protein elektroforezi
- Antinükleer antikor ve romatoid faktör
- Burun, boğaz ve orta idrar kültürü
- Psikiyatrik muayene
- Gaitada gizli kan araştırması
- Bayanlarda gebelik testi
- Panel Reaktif Antikor taraması (klinik uygulamamızda yok)

bozukluğu ve hipertansiyon nedeniyle takrolimus'a geçilmiştir. Takrolimus için kan düzeyi 10-15 µg/l arasında tutulmaya çalışılmaktadır. Azathiopirin dozu ise kan beyaz hücre sayısı 4-6 bin arasında olacak şekilde yaklaşık 1-2 mg/kg/gün düzeyinde ayarlanmaktadır. Postoperatif birinci günde 1mg/kg olan günlük oral kortikosteroid (prednisone) dozu ilk 3 ay içinde 0.2 mg/kg/gün düzeyine kadar düşülerek yaklaşık 6. aydan sonra 1 mg/kg/gün olarak kullanılmaktadır. Rejeksiyon epizodu görülmeyen yaşlı, diabetik, hipertansif ve osteoporotik olgularda 2. yıl içinde steroid tamamen kesilebilir.

Takip ve rejeksiyon kontrolü: Postoperatif dönemde bir sorunla karşılaşılmayan ve taburcu edilen olgularda, ki bu dönem yaklaşık 4. haftaya denk gelmektedir, 3. aya kadar 15 günde bir, 3. ay ile 6. ay arasında ayda bir, 6. aydan sonra ise 3 ayda bir rutin endomiyokardiyal biyopsi (EMB) ve kontroller yapılmaktadır. Kontrollerde ekokardiyografi, elektrokardiyografi, akciğer grafisi, hemogram, renal ve karaciğer fonksiyon testleri ve siklosporin düzeyi tespiti yapılmaktadır. Yılda bir kez tüm hastalara koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi uygulanmaktadır.

Enfeksiyon kontrol ve tedavisi: Postoperatif erken dönemde önemli bir mortalite ve morbidite faktörü olan enfeksiyonların önlenmesi için yoğun bakımda ve serviste hasta izolasyonu sağlanmaktadır. Özellikle ilk haftalarda

Tablo 5. Kalp transplantasyonu verici kriterleri

<ul style="list-style-type: none">● Kalp hastalığı, diabetes mellitus, uzun süreli hipertansiyon öyküsü olmamalı● Uzamış kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmamış olması● Verici yaşı erkeklerde tercihen 40'ın, kadınlarda 45'in altında olmalı (koroner angiografi ile normal koroner anatomisi görülürse bu limit 50-55 olarak artırılabilir)● Yeterli volüm replasmanı sonrasında yüksek doz inotropik destek (dopamin >10 gr/kg/dk veya adrenalin desteği) olmaması● CK-MB ve Troponin T düzeyleri yüksek olmamalı● EKG ve ekokardiyografisinde koroner arter hastalığı veya kapak hastalığı ile uyumlu bulgular olmamalı● Enfeksiyon veya ekstrakranial bir malignite olmamalıdır.● Aktif hepatit, sifiliz, tüberküloz, AIDS ya da diğer bulaşıcı hastalıklar ve intravenöz madde kullanım öyküsü bulunmamalıdır.
--

Tablo 6. Verici ve alıcı uyumu için kriterler

<ul style="list-style-type: none">● ABO kan grubu uygunluğu● Vücut büyüklüğü uygunluğu: PVR'ı düşük olan olgular için verici boy ve kilosu, alıcının boy ve kilosunun \pm %20'si kadar olmalıdır. PVR'ı yüksek olan olgularda büyük verici yoksa en azından eş ağırlıkta bir verici tercih edilir.● Vericiye uygun alıcı adayları içinde öncelik durumu acil olana verilir● Organ korunması için kısıtlı zaman olduğundan vericinin uzakta olmaması tercih edilmektedir. İskemik sürenin 4 saatin altında olması sağlanmaya çalışılmalıdır.

yiyecek ve içeceklerde temizliğe çok önem verilmektedir. Kullanılan yiyecek ve içecek kapları sterilize edilmekte çığ sebze ve meyvelerin pastörize olmamış içeceklerin tüketimi engellenmektedir. İnvaziv monitorizasyon için kullanılan kataterler mümkün olan en kısa sürede çekilmektedir. Postoperatif erken dönemdeki 1. Kuşak sefalosporin ve imipenem'den oluşan antibiyotik profilaksisine ek olarak pneumocystis carinii enfeksiyonu profilaksisi için trimetoprim/sülfometaksazol ve herpes simpleks enfeksiyon profilaksisi için acyclovir kullanılmaktadır. Ko-trimoksazol kullanımına yaklaşık 1 yıl devam edilmektedir. CMV reaktivasyonlarında ganciclovir kullanılmaktadır. Erken dönemde mukokutanöz candidiasis profilaksisi için oral nistatin kullanılmakta, oral ve nazal kavitelere antiseptik sprey ve pomadlar uygulanmaktadır.

BULGULAR

Tüm olgularda önemli bir sorun yaşanmadan operasyon tamamlanmıştır. Postoperatif erken dönemde 6 olguda geçici inotropik destek gerekmiş, 6 olguda ise yine geçici paze desteği gerekmiştir. İki olgu harricinde tüm olgular postoperatif ilk 24 saatte ekstübe edilmişlerdir. Bir olgu kanama nedeniyle revizyona alınmıştır. İki olguda erken dönemde diyaliz gerekti-

ren geçici akut böbrek yetmezliği gelişmiş ve bu olgulara periton diyalizi uygulanmıştır. Bu olgularda immünsüpresyon amacıyla rabbit antitimosit globulin (RATG) kullanılmıştır. Beş olguda ise postoperatif erken dönemde geçici ve ılımlı böbrek yetmezliği gelişmiştir. Yine erken dönemde 2 olguda geçici konvülsiyonlar gözlenmiştir. İlk üç aylık dönemde komplikasyon olarak 1 olguda hemofagositik sendrom, 2'sinde aspergillus pnömonisi, 1'inde nocardia+aspergillus pnömonisi, 1'inde hepatit B seropozitifliği, 5'inde CMV reaktivasyonu görülmüştür. Bir olguda 5. ayda stafilocok pnömonisi tespit edilmiştir. Altıncı aydan sonra 1 olguda streptokok pnömonisi, 3 olguda hipertansiyon, 1 olguda insülin gerektiren diabet, 1 olguda ise gut hastalığı gelişmiştir. Mortalite nedeni 1 olguda 1. haftada sepsis ve multiorgan yetmezlik, bir olguda postoperatif 6. haftada hemofagositik sendrom, 2 olguda aspergillus pnömonisi (3.hafta ve 7. hafta), 1 olguda ise postoperatif 5. ayda stafilocok pnömonisi olmuştur. Gelişen 5 mortalitenin 4'ü ilk 3 aylık dönemde izlenmiştir. On hastada çekilen 15 koroner anjiyografide normal bulgular tespit edilmiştir. On üç hasta (%72.2) halen takip edilmektedir. Ortalama takip süresi 13.9 ± 13.5 aydır (0-40 ay, ortalama: 10.5 ay).

Rejeksiyon kontrolü amacıyla 16 olguda toplam 158 endomiyokardiyal biopsi yapılmıştır. International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) kriterlerine (7) göre 82 biopside Grade (G) 0, 42 biopside G IA, 8 biopside G IB, 9 biopside G II, 12 biopside G IIIA ve 1 biopside G IIIB akut rejeksiyon (AR) saptanmıştır. G IV rejeksiyon izlenmemiştir. Dört biopsi ise nondiagnostik, miyokardit veya quality lezyon olarak değerlendirilmiştir. G IA ve G IB AR'e tedavi uygulanmamıştır. G III AR 8 olguda toplam 13 kez izlenmiştir. G III rejeksiyonların 9'u ilk 3 ay içinde gözlenmiştir. İlk AR epizodu görülünceye kadar geçen ortalama süre 14.7 ± 22.7 haftadır (2-72 hafta, ortalama: 6 hafta). Bu olguların 1 tanesinde rejeksiyon klinik bulgu verirken diğer olgularda klinik veya laboratuvar bulgusu yoktu. Tedavi gerektiren rejeksiyonlarda ilk seçenek olarak puls kortikosteroid (1gr/gün, toplam 3 gün) tedavisi uygulanmıştır. Rejeksiyon tedavisine olan yanıt 10 gün sonra yapılan biopsi ile kontrol edilmiştir. Bir olguda puls kortikosteroid yanıt alınamaması üzerine RATG (200mg/gün, toplam 5 gün) verilmiş ve rejeksiyon giderilmiştir. G III AR sonrası uygulanan

puls kortikosteroid tedavisi sonrası 2 olguda CMV reaktivasyonu ve pnömoni (1 olguda aspergillus, 1 olguda stafilokok) gelişmiş ve bu olgular kaybedilmiştir. G II AR 11 kez saptanmıştır. GIII AR' i izleyen GII AR için iki olguya puls kortikosteroid (500mg/gün, toplam 3 gün) tedavisi uygulanmıştır. İki olguda ilk yıl içinde sık tekrarlayan rejeksiyon atakları nedeni ile siklosporin kesilerek tacrolimus ile tedavinin devamı planlanırken bir olguda ise siklosporine bağlı nefrotoksisite ve hipertansiyon nedeniyle tacrolimusa geçilmiştir. Olguların tümünde azathiopirin tedavisine 2 mg/kg/gün dozu ile başlanmış ancak 9 olguda lökopeni gelişmesi üzerine azathiopirin dozu yarıya düşürülmüş veya ara verilmiştir.

TARTIŞMA

Son dönem kalp yetersizliğindeki olgularda bir tedavi seçeneği olarak uygulanan KT sonrasında 1970'li yıllarda EMB'nin uygulanması ve 1980'li yıllarda siklosporin'in kullanılmasıyla hasta sağ kalımı oranı artmıştır (2,8). Sağ kalım oranının artmasıyla birlikte greft koroner arter hastalığı ve uzun dönem immünsüpresif ajan kullanımına bağlı böbrek yetersizliği ve malignite gibi bazı yan etkilerde artış olmuştur (9-11). Bu nedenle transplantasyon uygulanan olgularda uzun süreli sistematik bir takip ve tedavi programı gerekmektedir. KT programına uygun hasta seçimi kriterlerinin belirlenmesi transplantasyon sonrası başarının belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Olgularımızın 9'u (%50) 50 ile 60 yaş arasındadır. Klinik protokolümüzde alıcının 60 yaşın altında olması önerilmekteyken 3 olgumuz 60 yaşın üzerindedir. Ancak bu olgularımızda yapılan incelemeler sonucunda transplantasyona uygun oldukları düşünülmüştür. ISHLT verilerine göre 2001 yılında KT uygulanan olguların %50'si 50 ile 64 yaş arasındadır (3). Ancak ileri yaşın KT sonrasında 1 ve 5 yıllık mortalite için bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Benzer olarak kaybedilen 5 olgumuzun 4'ü 50 yaşın üzerindedir.

KT uygulanan olguların yaklaşık %40'ı iskemik kardiyomyopatiye, %50'si postviral ya da idiyopatik dilate kardiyomyopatiye, %10'u ise valvuler ve konjenital nedenler sonucunda oluşan kalp yetersizliğine sahiptir (12,13). ISHLT verilerine göre son 10 yılda transplantasyon uygulanan olgularda iskemik kardi-

yomyopati oranı giderek artarak günümüzde dilate kardiyomyopati ile eşit hale gelmiştir (3). Son zamanlarda transplantasyona köprü oluşturması açısından mekanik ventriküler desteğin faydalı olabileceği gösterilmiştir (14,15). Henüz klinik uygulamamızda olmadığı için bu olgulara mekanik dolaşım desteği uygulanamamıştır.

Transplant için uygun kabul edilen kalplerin çoğu trafik kazası, intrakranial kanama, intihar veya primer intrakranial malignensi nedeniyle ölen olgulardan elde edilmektedir (16). Verici olarak seçilen olgunun yaşı erkeklerde tercihen 40'ın, kadınlarda 45'in altında olmalı, enfeksiyon veya ekstrakranial bir malignite, bulaşıcı hastalıklar ve intravenöz madde kullanım öyküsü bulunmamalıdır (17,18). Verici adayının kalbinin transplantasyon için uygun olduğuna karar verildikten sonra uygun alıcı seçilir. Bu seçimde kullanılan kriterler Tablo 6 'da özetlenmiştir.

Beyin ölümü olan olgularda kan basıncını normal olarak sürdürebilmek ve kardiyak aritmilerden korunmak için laktatlı ringer gibi dengeli elektrolit solüsyonları ile yeterli replasman yapılmalı ve santral venöz basınç 8-12 mmHg arasında tutulmalıdır (19). Saatlik idrar çıkışı 300 ml/saat'in üzerinde ise antidiüretik hormon (vazopressin 0.5-1.5 ü/saat) verilebilir. Çalışmamızda vericilerin 3'ünde (%16.6) antidiüretik hormon kullanılması gerekmiştir. Volüm replasmanı ortalama arter basıncını 65-75 mmHg'nın üzerinde tutmakta yetersiz kalıyor ise inotropik tedavi endikasyonu doğmaktadır. Yeterli volüm replasmanına ve inotropik desteğe rağmen hipotansif ve oligürik olgularda pulmoner arter kateteri yerleştirilerek kardiyak fonksiyonlar ve intravasküler volüm durumu değerlendirilebilir. Kardiyak yapı ve fonksiyonların değerlendirilmesinde ekokardiyografi son derece faydalıdır. Koroner arter hastalığı şüphesi varsa anjiyografi yapılmalıdır. Alıcı operasyona hazır hale geldiğinde verici operasyonuna başlanmalıdır. Verici kalbi explante edildikten sonra başlayan kardiyak iskemik süre 4 saatin altında tutulmaya çalışılmalıdır (20). Özellikle uzamış iskemik sürelerde operasyon salonuna getirilen verici kalbine direkt koroner perfüzyonla kardiyopleji verilmelidir.

Tüm olgularımızda standart ortotopik transplantasyon tekniği uygulanmıştır. Son yıllarda standart tekniğe alternatif olarak bikaval teknik öne sürülmüştür.

Bu yöntem teknik olarak biraz daha zor olmakla birlikte aritmi, sinüs nodu disfonksiyonu, triküspit kapak yetersizliği ve sağ kalp yetersizliği daha az gözlemlendiğini bildiren yayınlar mevcuttur (21).

Postoperatif erken dönemde verici kalp yetersizliği ve AR'un yanısıra yoğun immünsüpresif baskı altında olan bu olgularda enfeksiyon riski de mevcuttur. Yoğun bakımda özel ve izole bir bölmede takip edilen olgularda mümkün olan en kısa sürede invaziv monitörizasyon sonlandırılmalıdır. Servise alınan olgular özel odalarda ve asepsi-antiseptiye azami önem verilerek takip edilmelidirler. Verici kalbinde yetersiz miyokard korunması, tanınmamış koroner arter hastalığı, alıcının yüksek pulmoner vasküler rezistansa sahip olması gibi durumlarda erken dönemde kardiyak yetersizlik görülebilir.

Klinik uygulamamızda rejeksiyon kontrolü için EMB uygulanmaktadır. EMB yapılamadığı zaman ekokardiyografi kardiyak fonksiyonların rejeksiyonun indirekt bir bulgusu olarak değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. AR ilk bir yıl içinde karşılaşılan en önemli sorundur. Akut kardiyak rejeksiyon her zaman klinik bulgu vermeyebilir. Bu nedenle bu süre içinde takiplerin arasını sık tutmak gerekir. Bu şekilde klinik bulgu vermeden AR'un erken tanısı ve tedavisi mümkün olabilir. Klinik uygulamamızda ISHLT'nin kriterlerine göre G III veya IV rejeksiyonlarda klinik bulgu olsun olmasın tedavi uygulanırken, G II rejeksiyonda klinik bulgu yoksa rejeksiyon tedavisi uygulamamaktayız. Tedavi gerektiren rejeksiyonun sebat etmesi halinde aynı rejim bir kez daha uygulanmaktadır. Bir olgumuzda gözlemlendiği gibi bu tedaviye de rezistans gösteren rejeksiyon durumunda RATG kullanılmaktadır. Rejeksiyon tedavisinde kullanılan diğer ajanlar OKT3, siklofosfamid, takrolimus, mikofenolat mofetil ve metotreksat'tır (22). İmmünsüpresif ilaçların dozları rejeksiyon riskinin yüksek olduğu erken postoperatif dönemde yüksek tutularak daha sonra azaltılmaktadır.

İmmünsüpresif ilaçların yan etkileri klinikte önemli sorun oluşturmaktadır. Siklosporine bağlı kronik renal disfonksiyon olgularımızın 5'inde gözlenmiştir. Siklosporin tedavisi uygulanan olguların önemli bir bölümünde 6 ay içinde hipertansiyon gözlenebilir (23). Bu durumda sıklıkla kullanılan antihipertansif ilaçlar dihidropirin grubu kalsiyum kanal blokerleridir. Alternatif olarak ACE inhibitörleri ve beta blo-

kerler kullanılabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan bir olgu dışında tüm olgularda yaklaşık 6. ayda antihiperlipidemik tedaviye başlanması gerekmiştir. Siklosporin hiperürisemiye ve gut hastalığına neden olabilir. Bir hastamızda gelişen gut tedavisinde allopurinol kullanılmış ve bu sırada azathiopirin dozunun azaltılması gerekmiştir. Azathiopirine'e bağlı lökopeni olgularımızda oldukça sık gördüğümüz bir diğer yan etkidir (9 hasta, %50). Yeni bir immünsüpresif olarak mikofenolat mofetil (MMF) azathiopirin'e alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (24,25). Siklosporin yerine kullanılan takrolimus (FK 506) rejeksiyonu önleme açısından benzer etkinliğe sahip iken hipertansif ve hiperlipidemik etkisi daha azdır (26). İki olguda ilk yıl içinde tekrarlayan rejeksiyon atakları nedeni ile, 1 olguda ise siklosporine bağlı böbrek yetersizliği ve hipertansiyon nedeniyle takrolimus'a geçilmiştir. Bu olgularda takrolimus tedavisinden sonra tedavi gerektiren rejeksiyon görülmemiştir. İmmünsüpresif tedavinin komplikasyonlarından biri de malignite gelişme riskinin artmasıdır. Bu olgularda özellikle kutanöz maligniteler ve lenfomalar daha sık gözlenir (27). Olgularımızda herhangi bir malignite gözlenmemiştir.

İmmünsüpresif tedavi altındaki bu olgularda enfeksiyon kontrolü için postoperatif erken dönemdeki antibiyotik profilaksisine ek olarak pneumocystis carinii enfeksiyonu profilaksisi için trimetoprim/sülfometaksazol ve herpes simpleks enfeksiyon profilaksisi için acyclovir kullanılmalıdır (28). Tokoplazma profilaksisinde de aynı ilaç kullanılabilir. İmmünsüpresyon bu olguların enfeksiyonlara karşı yanıtını engellemekte, bu durum özellikle akut rejeksiyon tedavisi uygulanan dönemlerde daha da belirginleşmektedir. Nitekim bizim de 2 olgumuzda akut rejeksiyon tedavisi sonrasında CMV reaktivasyonu ve pnömoni gözlenmiştir. Enfeksiyona bağlı morbidite ve mortalite bu olgularda oldukça sık gözlenmektedir (3). CMV gibi viral enfeksiyonlar önemli morbidite nedeni olabildikleri için dikkat edilmeleri gerekmektedir (29). Seronegatif alıcı ve seropozitif verici varlığında CMV enfeksiyonu profilaksisi için ganciclovir kullanılmalıdır. Seropozitif olgularda görülen CMV reaktivasyonlarında da ganciclovir kullanılmalıdır. Serimizde 6 olguda CMV reaktivasyonu nedeniyle ganciclovir kullanılmıştır. Özellikle erken dönemde başta aspergillozis ve nokardiozis olmak üzere fun-

gal enfeksiyonlar açısından da dikkatli olunması gerekmektedir. Yine erken dönemde mukokutanöz candidiasis profilaksisi için oral nistatin kullanılabilir.

KT'ndaki başarı postop. enfeksiyon profilaksisi, immünoşüpressif tedavi, cerrahi teknik ve preoperatif değerlendirmelerdeki gelişmelere bağlıdır. Bu gelişmelerin doğal sonucu olarak transplantasyon sonrası uzun dönem takibe ait greft koroner arter hastalığı, lenfomalar başta olmak üzere maligniteler, hipertansiyon, kronik böbrek yetersizliği ve hiperlipidemi gibi sorunlar ortaya çıkmaktadır (3,30). Koroner arterlerde diffüz konsantrik daralma, distal obstrüksiyon ve kollateral azlığı ile karakterli greft koroner hastalığı KT sonrasında geç mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir (25). Uretsky ve arkadaşları olguların %40'ından fazlasında koroner anjiyografide üç yıl sonra koroner arter hastalığı tespit etmişlerdir (9). Klinik uygulamamızda transplant sonrasında yılda bir rutin koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi yapmaktayız. On olguda yapılan 15 koroner anjiyografide koroner arterler normal olarak bulunmuştur. İntravasküler ultrasonografide ise 4 olguda LAD'de intimal kalsifikasyon ve aterosklerotik plak tespit edilmiştir.

Kalp transplantasyonunda cerrahi teknik, postoperatif immünsüpresyon ve rejeksiyon tedavisinde ulaşılan nokta ve elde ettiğimiz ilk sonuçlar bizi gelecek için daha da ümitlendirmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Barnard CN:** A human cardiac transplant. An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Capetown. S Afr Med J 1967;41:1271-4
2. **Reitz BA, Bieber CP, Raney AA, et al:** Orthotopic heart and combined heart-lung transplantation with cyclosporine A immunosuppression. Transplant Proc 1981;13:393-6
3. **Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ:** The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. J Heart Lung Transplant 2001;20:805-15
4. **Bayezid Ö, Balkanay M, Öztekin I, ve ark:** The first successful heart transplantation in Turkey. Koşuyolu Heart J 1990;1:3-10
5. **Oto Ö, Açıklık Ü, Hazan E, ve ark:** Çocukluk çağında kalp ve akciğer transplantasyonu: "Ülkemizde ilk uygulama". Türk Kardiyol Dern Arş 1998;26:446-8
6. **Sayın T, Döven O, Özenci M, ve ark:** Kardiyak transplantasyon sonuçlarımız. MN Kardiyoloji 2000;7:21-5

7. **Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al:** A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. J Heart Transplant 1990;9:587-93

8. **Billingham ME, Caves PK, Song E, Shumway NE:** The diagnosis of canine orthotopic cardiac allograft rejection by transvenous endomyocardial biopsy. Transplant Proc 1973;1:741-3

9. **Uretsky BF, Kormos RL, Zerbe TR, et al:** Cardiac events after heart transplantation: incidence and predictive value of coronary arteriography. J Heart Lung Transplant 1992;11:45-51

10. **Yakut C, Işık Ö, Sezer H, ve ark:** Kalp ve Kalp-Akciğer transplantasyonu. Haberal MA (editör). Doku ve Organ Transplantasyonları. Ankara. Haberal Eğitim Vakfı, 1993. P.489

11. **Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini AM, et al:** Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19:696-701

12. **Copeland JG:** Cardiac transplantation. Curr Probl Surg 1988; 25: 607-72

13. **Kirk AKB, Richans D, Dark JH:** A Manual of Cardiopulmonary Transplantation. London: Hodder and Stoughton, 1993. p.1

14. **Thompson ME:** Recipient selection and assessment: Indications for transplantation. In Walwork J (Ed) Heart and Heart-Lung Transplantation. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1989. p.87

15. **McCarthy PM, Smith AJ, Oyer PE, et al:** Mechanical circulatory support in the bridge-to-transplant. In Smith AB, McCarthy PM, Sarris GE, Stinson EB, Reitz BA (eds). The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation. Armonk. Futura Publishing, 1996. p.79

16. **Swanson J, Çobanoğlu A:** Donor selection and management for cardiac transplantation. In Hosenpud JD, Çobanoğlu A, Norman DJ, Starr A.(Eds) Cardiac Transplantation. A Manual for Health Care Professionals. New York: Springer-Verlag, 1991. p85

17. **Baldwin JC:** Cardiac transplantation. In Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS (Eds) Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery.5th ed. London. Prentice -Hall Intertional Inc., 1991. p.1615

18. **Banner NR, Khaghani A, Fitzgerald M, Mitchell AG, Radley-Smith R, Yacoub MH:** The expanding role of cardiac transplantation. In Ringer F(Ed) Assisted Circulation 3. Berlin. Springer-Verlag, 1989. p. 448

19. **Darby JM, Powner DJ, Stein KL, Grenvik A:** Management of organ donor. In Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (Eds) Intensive Care Medicine. 2nd ed. Boston. Little Brown and Company,1991. p.1655

20. **Iconogle TB, Emery RW, Copeland JG:** Donor operation-Myocardial protection: Current and future practice. In Wallwork J (Ed) Heart and Heart-Lung Transplantation. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1989. p.107

- 21. Deleuze PH, Benvenuti C, Mazzucotelli JP:** Orthotopic cardiac transplantation with direct caval anastomosis: is it the optimal procedure? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:731-7
- 22. Anderson MB, Large S:** Cardiac transplantation. In Schofield PM, Corris PA (Eds) *Management of heart and lung transplantation patients*. London: BMJ Books, 1998. p.48
- 23. Keogh AM, Smith AJ, Sarris GE, Hunt SA, Miller J:** Follow-up, late problems and results of cardiac transplantation. In Smith AB, McCarthy PM, Sarris GE, Stinson EB, Reitz BA (eds). *The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation*. Armonk. Futura Publishing, 1996. p.151
- 24. Ensley RD, Bristow MR, Olsen SL, et al:** The use of mycophenolate mofetil (RS-61443) in human heart transplant recipients. *Transplantation* 1993;56:75-82
- 25. John R, Rajasinghe HA, Chen JM, et al:** Long-term outcomes after cardiac transplantation: an experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg* 2001;72:440-9
- 26. Taylor DO, Barr ML, Meiser BM, Pham SM, Mentzer RM, Gass AL:** Suggested guidelines for the use of tacrolimus in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20:734-8
- 27. Penn I:** The changing pattern of post-transplant malignancies. *Transplant Proc* 1991;23:1101-3
- 28. Keogh AM, Hunt SA, Gamberg P, Stinson EB:** Surveillance and Treatment of Posttransplant Infections. In Smith AB, McCarthy PM, Sarris GE, Stinson EB, Reitz BA (eds). *The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation*. Armonk. Futura Publishing, 1996. p.127
- 29. Rubin RH:** Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:731-5
- 30. Hillis LD, Lange RA, Winniford MD, Page RL:** Cardiac transplantation. In Hillis LD, Lange RA, Winniford MD, Page R (Eds) *Manual of Clinical Problems in Cardiology*. 5th ed. Boston: Little, Brown and Company, 1995. p.544