

Kalp transplantasyonu: Ameliyat öncesi değerlendirme, ameliyat sürecinde bakım ve sonrasında izleme

Heart transplantation: preoperative evaluation, perioperative management, postoperative follow-up

Dr. Tahir Yağdı, Dr. Sanem Nalbantgil,[#] Dr. Mustafa Özbaran

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

[#]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet– Kalp transplantasyonu son dönem kalp yetersizliği bulunan hastaların tedavisinde altın seçenek olmuştur. Uygun verici organı sayısındaki kısıtlılığa bağlı olarak transplantasyon listesinde uzun süre bekleyen hasta sayısında artış olmuştur. Alıcı ve verici seçimi, ameliyat sürecindeki bakım ve immünsüpresif tedavi ile fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi gibi konulardaki büyük ilerlemeler kalp transplantasyonu sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Derlememizde bu karmaşık hastaların bakımlarına ve iyi sonuçlar elde etmek için önerilen değişikliklere dikkat çökilecektir.

Kalp yetersizliği nedenlerinin cerrahi olarak düzeltilebileceği hastalarda koroner arter baypas cerrahisi veya kapak cerrahisi gibi geleneksel yöntemler uygulanabilmektedir. Cerrahi revaskülarizasyona uygun olmayan iskemik kardiyomiyopatili hastalarda transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyonu, dilate kardiyomiyopatili hastalarda kardiyomiyoplasti veya sol ventrikül küçültme operasyonları uygulanmıştır. Bu yöntemlerle sağlanan sağ kalım oranı yüz güldürücü olmamış ve ilk günlerde yaşanan heyecan yerini hayal kırıklığına bırakmıştır. Mevcut gelişmeler neredeyse 50 yıl önce gündeme gelen kalp transplantasyonunun günümüzde son dönem kalp yetersizliği olan hastalarda halen en seçkin tedavi yöntemi olarak kabul edilmesine yol açmıştır.

Son dönem kalp yetersizliği olan hastalarda tıbbi tedavi ile elde edilen bir yıllık sağ kalım %50 civarında iken kalp transplantasyonu sonrasında bir yıllık sağ kalım %85'in, beş yıllık sağ kalım %70'in üstü-

Summary– Heart transplantation has, over the years, become the best treatment choice for patients with end-stage heart failure. The increase in longer waiting times among patients awaiting transplantation is due to scarcity of suitable donor organs. Major improvements in recipient and donor selection, perioperative management and postoperative follow-up such as immunosuppressive treatment and prevention of opportunistic infections have considerably enhanced the outcome of heart transplantation. This review will focus on the managements of these complex patients, as well as

ne çıkmaktadır.^[1] Benzer şekilde kalp transplantasyonu fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkiye sahiptir.^[2] Son yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında da kalp transplantasyonu son dönem kalp yetersizliği tedavisinde kabul edilmiş bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmaktadır.^[3,4]

Kalp transplantasyonunun yapılabilirliğini belirleyen ve sınırlarını çizen en önemli kriter ise uygun verici bulunmasıdır. Bu konuda istenilen şartların oluşturulamamış olması nedeniyle bütün dünyada kalp transplantasyonu sayılarında bir artış değil, tam tersine azalma söz konusudur. Uygun bir kalp bekleyen ölen hastalara daha etkin ve uzun süreli destek tedavisi uygulanabilmesi amacıyla yapılan çalışma-

Kısaltmalar:

ADE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
CMV	Sitomegalo virüs
EBV	Epstein Barr virüsü
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
VO ₂ max	En yüksek oksijen tüketimi

Geliş tarihi: 13.03.2014 Kabul tarihi: 11.07.2014

Yazışma adresi: Dr. Tahir Yağdı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, 35100 İzmir.

Tel: +90 232 - 390 40 51 e-posta: tahir.yagdi@ege.edu.tr

© 2015 Türk Kardiyoloji Derneği



lar meyvelerini vermiş ve özellikle son 10 yılda mekanik dolaşım destek sistemlerinin bu tür hastaların hem yaşam süresini uzattığı hem de kaliteli bir hayat sunduğu kanıtlanmıştır. Mekanik destek sistemleri kullanımındaki baş döndürücü ilerlemeler kalp transplantasyonu pratiğini de temelden etkilemiş ve bu iki uygulama birbirine bağımlı hale gelmiştir. Mekanik destek uygulamaları ile son dönem kalp yetersizliğine sahip hastaların sadece yaşama tutunmaları sağlanmamış, kalp yetersizliği nedeniyle diğer organ hasarlarının gelişmesi ya da ilerlemesi önlenerek kalp transplantasyonunun sonrasındaki mortalite ve morbiditenin azaltılması da mümkün olmaya başlamıştır. Kalp transplantasyonu sayesinde de kalp destek cihazı uygulamalarının uzun süreli kullanımlarında çıkabilecek olan komplikasyonların önlenmesi ve hastaların yaşam sürelerinin uzatılması sağlanabilmektedir. Kalp transplantasyonunun kontrendike olduğu hasta-

larda mekanik destek sistemleri yaşam sonuna kadar kullanılabilir.

Hasta seçim kriterleri

Verici sayısı ve kalp transplantasyonuna ihtiyaç duyulan hasta sayısı arasındaki büyük fark nedeniyle hasta seçiminin doğru yapılması çok önemlidir. İyi hasta seçimi transplantasyon işleminin ve ameliyat sonrası takip dönemi sonuçlarının başarılı olmasına katkı verecektir. Bu nedenle kalp transplantasyonu için hasta seçim kriterleri ve endikasyonlar oluşturulmuştur.^[5] Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) %25'in altında ve kılavuzlara en uygun tıbbi tedaviye rağmen NYHA fonksiyonel kapasite III veya IV olması, geleneksel veya alternatif cerrahi tekniklerin yapılamıyor ya da daha önceden uygulanmış olması, inatçı semptomlu ventrikül aritmileri, intravenöz

Tablo 1. Kalp transplantasyonu endikasyonları

1. Sistolik kalp yetersizliği (EF <%25) ve kılavuzlara uygun tıbbi tedaviye rağmen kalp yetersizliği semptomları varlığı (NYHA fonksiyonel kapasite III veya IV)
2. Maksimum oksijen tüketiminin (VO₂ max) <12-14 mL/kg/dk, pCWP >25 mmHg, plazma norepinefrin düzeyi >600 pg/mL, kılavuzlara uygun tıbbi tedaviye rağmen serum Na⁺ düzeyi <130 mEq/dL, N-terminal proBNP düzeyi >5000 pg/mL
3. Alternatif cerrahi tekniklerin uygulanamıyor veya önceden uygulanmış olması
 - a. Koroner arter baypas cerrahisi, perkutan koroner girişim, transmiyokardiyal revaskülarizasyon
 - b. Ağır aort/mitral kapak yetersizliği için kapak replasmanı/tamiri
 - c. Uygun ventriküler remodeling prosedürleri (anevrizmektomi)
4. Transplantasyon sonrası gelişen ağır allogreft vaskülopati
5. Hipertrofik kardiyomiopati (aşağıdaki girişimlere rağmen NYHA IV semptom)
 - a. Septal artere alkol injeksiyonu
 - b. Miyotomi ve miyektomi
 - c. Mitral kapak replasmanı
 - d. Pacemaker takılması
6. Geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyonun eşlik etmediği, palyatif veya düzeltici cerrahiye uygun olmayan ya da yarar görmeyen kompleks intrakardiyak anomaliler ile birlikte kalp yetersizliği semptomları varlığı (NYHA fonksiyonel kapasite III veya IV)
7. Kılavuzlara uygun tıbbi tedaviye dirençli, elektrofizyolojik çalışmaya uygun olmayan, ablyasyon tedavisi yapılamayan, otomatik internal kardioverter defibrilatör gerektiren semptomatik ventriküler aritmi
8. Metastaz yapmamış kardiyak tümör
9. Konjestif kalp yetersizliği nedeniyle tekrarlayan hospitalizasyon
10. Yeterli organ perfüzyonu için intravenöz inotropiklere bağımlı olma
11. Ventrikül destek cihazlarına bağımlı olma
12. Mekanik ventilatöre bağımlı olma

inotropik/mekanik dolaşım desteğinin kesilememesi, akut kalp yetersizliği nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatırılma bu endikasyonların başlıcalarıdır (Tablo 1). En yüksek oksijen tüketiminin (VO_2 max) 14 ml/kg/dk'nın altında olması hastanın transplantasyona yönlendirilmesi için yeterli bir kriter olmakla birlikte, yapılan çalışmalar 10-12 ml/kg/dk'nın yüksek riskli olguların belirlenmesinde daha doğru bir eşik değeri olduğunu göstermiştir.^[6] Kalp transplantasyonu için yönlendirilen hastaların VO_2 max değerlerine göre karşılaştırıldığı bir çalışmada, VO_2 max >14 ml/kg olan olgularda bir yıllık olaysız yaşam oranı %87 iken, VO_2 max 10.1 -14 ml/kg olan olgularda bu oran %77, VO_2 max ≤10 ml/kg olanlarda ise %65 olmuştur.^[7] VO_2 max değerinin beklenenin %50'sinden az olması, beta bloker tedavisi altında 12 mg/kg/dk'nın altında olması, beta bloker intoleransı olan hastalarda 14 mg/kg/dk'nın altında olması transplantasyondan fayda görme olasılığını artıran bulgulardır.^[8]

Kalp transplantasyonu için hasta seçimi işleminin tamamlanması için gerekli inceleme ve konsültasyonlar tamamlanır (Tablo 2). Sonuçlar değerlendirilerek hastanın kalp transplantasyonu için uygun olup olmadığı kararı verilir. Değerlendirme yapılırken özellikle hastanın kılavuzlara uygun tıbbi tedavi alıp almadığına, bu tedaviye rağmen ne kadar sıklıkla hastaneye yatırılma ihtiyacı olduğuna bakılıp risk derecesi belirlenmeye çalışılır. En uygun tıbbi tedavi altında olmasına karşın bir yıllık yaşam beklentisi %60'ın altında olan hastalar kalp transplantasyonu için öncelikle değerlendirilmelidirler. Listeye alınma açısından değerlendirilen hastaların koroner arter cerrahisi, perkütan koroner revaskülarizasyonu, kalp kapak hastalıklarına yönelik tamir veya perkütan girişimler, elektrofizyolojik çalışma, aritmi cerrahisi, kardiyak resenkronizasyon tedavisi, anevrizmektomi gibi girişimlerden fayda görüp görmeyeceği, eğer fayda görecekseler öncelikle bu işlemlerin uygulanması gerektiği unutulmamalıdır. Bu hastaların ve ailelerinin, sınırlı sayıda hastaya uygulanabilen, bir hastanın seçilmesinin diğer hastanın şansını kullanamaması anlamına gelen kalp transplantasyonu işleminin gerektirdiği uzun süreli takip ve tedavi yöntemlerine uyum gösterebilecek bilinçte ve durumda olup olmadıkları objektif bir şekilde ve çok disiplinli yaklaşım ile değerlendirilmelidir. Hastanın kalp transplantasyonundan fayda görmesini veya yaşam süresinin uzamasını engelleyecek yandaş hastalık veya anomalilerin varlığı da mutlaka hasta seçim kriterleri içinde değerlendirilmelidir.

Tablo 2. Alıcıya yönelik hazırlıklar

1. Laboratuvar testleri
 - a. ABO kan grubu
 - b. Tam kan sayımı, kan biyokimyası, koagülasyon testleri
 - c. Tiroit fonksiyon testleri
 - d. Kreatinin klirens testi
 - e. Serolojik testler
 - i. Hepatit B, C
 - ii. Human immunodeficiency virus (HIV)
 - iii. Cytomegalovirus (CMV)
 - iv. Epstein-Barr virüs (EBV)
 - v. Tokoplazma
 - vi. Herpes simplex virüs (HSV)
2. Enfeksiyon taraması
 - i. Burun, boğaz ve perineal sürüntü, orta idrar kültürü
3. Elektrokardiyografi
4. Ekokardiyografi
5. Koroner anjiyografi
6. Sağ ve sol kalp kateterizasyonu
7. Viyabilite testi (Thallium-201, PET gibi)
8. Maksimal oksijen tüketimi (VO_2 max) testi
9. Göğüs grafisi, solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları
10. PPD (Tüberkülin) testi
11. Periferik vasküler ve karotis Doppler incelemesi
12. Gaitada gizli kan aranması
13. Prostat spesifik antijen (50 yaş üstü erkeklerde)
14. Mamografi ve smear testi (40 yaş üstü kadınlarda)
15. Panel reaktif antikor testi
16. Konsültasyonlar
 - i. Psikiyatri
 - ii. Diş Hekimliği
 - iii. Göğüs Hastalıkları
 - iv. Kadın Hastalıkları ve Doğum

Hasta seçim kriterleri birlikte değerlendirilmelidir. Örneğin tek başına LVEF'sinin düşük olması veya NYHA fonksiyonel sınıfının yüksek olması transplantasyon kararının verilmesi için yeterli değildir. Hastanın kalp yetersizliği açısından içinde bulunduğu risk sınıfını belirlemek için bazı risk skorlama sistemleri önerilmiştir. Bu skorlamalar hastaların transplantasyon programına alınması sırasında kullanılabilirler.

Aaronson ve ark. tarafından önerilen “Heart Failure Survival Score” skorlamasında; iskemik kardiyomyopati varlığı, intraventriküler ileti gecikmesi (QRS >120 ms), LVEF, istirahat kalp hızı, ortalama arter kan basıncı, VO₂ max ve serum sodyum konsantrasyonu değerleri kullanılmıştır. Skorlama sonucuna göre hastalar yüksek, orta ve düşük risk kategorilerine ayrılmıştır.^[9] Levy ve ark. tarafından da “The Seattle Heart Failure Model” adını verdikleri yaş, LVEF, NYHA sınıfı, sistolik kan basıncı, kiloya göre uyarlanmış diüretik dozu, lenfosit sayısı, hemoglobin düzeyi, serum sodyum düzeyi, total kolesterol düzeyi, ürik asit düzeyi, cinsiyet, iskemik kardiyomyopati varlığı, QRS >120 ms, ICD/kardiyak resenkrizasyon tedavisi, beta bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokeri (ARB), potasyum tutucu diüretik, statin ve allopurinol kullanımı durumuna göre bir skorlama önerilmiştir.^[10] Önerilen risk skorlama sistemleri transplantasyon adayı seçiminde kullanılabilir başvuru kaynaklarıdır. Ancak aday seçiminde hiçbir skorlama sistemi tek başına bir kriter olarak kullanılmamalıdır. Her merkez güncel kılavuzlar ve risk skorlamalarını birlikte değerlendirerek kendi hasta popülasyonu açısından en uygun kriterleri belirlemelidir.

Hasta dışlama kriterleri

Hastanın yukarıda belirtilen kriterlere sahip olmasına rağmen inceleme ve değerlendirmeler sonucu elde edilen bazı veriler transplantasyon için seçilmesine engel olabilir. Geri dönüşümsüz yüksek pulmoner hipertansiyon ameliyat sonrası erken dönemde

normal basınca alışkın verici sağ ventrikülünün ani den karşısına çıkan yüksek dirençli pulmoner yatak karşısında zorlanması sonucu akut sağ kalp yetersizliğine neden olur.^[11,12] Aktif kötücül hastalık varlığı veya öyküsü olanlar transplantasyon sonrası dönemde immünsüpresif tedavi nedeniyle çok yüksek oranda kötücül hastalık gelişmesi riskine sahiptir. HIV enfeksiyonu mutlak kontrendikasyon olarak kabul edilmiş olsa da antiretroviral tedavideki ilerlemeler sonucu bazı hastaların transplantasyon şansı olabilmektedir.^[13] Son dönem böbrek veya karaciğer bozukluğu mevcut olan hastalarda söz konusu organın transplantasyonu da kalp transplantasyonu ile birlikte yapılabilir. Kalp transplantasyonu için mutlak kontrendikasyonlar arasında yer alan son dönem primer akciğer hastalığı varlığında kalp-akciğer transplantasyonu bir seçenek olabilir. Diğer kesin kontrendikasyonlar Tablo 3'te yer almaktadır. Kısmen geri dönüşümlü pulmoner hipertansiyon (intravenöz vazodilatör ajanlar sonrasında pulmoner damar direncinin 3-5 Wood Ünitesi olması), sıklıkla nörohümorale vazokonstriksiyona bağlı olup pulmoner vasküler yatakta kalsifikasyon ya da intima/mediya hiperplazisi gibi yapısal değişiklikler yoktur. Bu hastalar sıklıkla prostaglandin E1, prostasiklin nitroprusside, fosfodiesteraz tip 3 inhibitörleri, dobutamine, milrinon ve nitrik oksit gibi ajanlardan fayda görürler.^[14,15] Son yıllarda sol ventrikül destek cihazı implantasyonu uygulanan hastaların girişim sonrasında pulmoner damar dirençlerinin düştüğü gösterilmiştir.^[16] Merkezimizde yapılan bir çalışmada pulsatil ve nonpulsatil akıma sahip olan sol ventrikül destek cihazlarının, yerleştirilme sonrasında pulmoner arter basıncını düşürdükleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Kalp transplantasyonu kesin kontrendikasyonları

1. Geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon
 - a. Pulmoner vasküler rezistans >6 Wood Ünitesi
 - b. Transpulmoner gradiyent >15 mmHg
2. Geri dönüşümsüz renal veya hepatik disfonksiyon (sadece kalp transplantasyonu düşünülüyorsa)
3. Geri dönüşümsüz ileri primer akciğer hastalığı (FEV1<1L veya FEV1/FVC <%40)
4. Yaşam beklentisi iki yılın altında olan kalp dışı hastalık
5. Multisistem tutulumu olan aktif sistemik lupus eritamatozis, sarkoidoz veya amiloidoz
6. Sık fırsatçı enfeksiyon görülen HIV
7. Malignite
 - a. Deri kanseri hariç aktif malignite
 - b. Yeni (<5 yıl) geçirilmiş malign lenfoma, sarkom yada solid organ malignitesi
 - c. Malign melanom öyküsü

[17] Sol ventrikül destek cihazı yerleştirilmesi uygulanmayan yıllarda bu tür hastalar liste dışında kalmakta ya da sonuçları pek de iyi olmayan kalp akciğer nakli açısından değerlendirilmekte iken bugün kalp transplantasyonuna uygun hale gelebilmektedirler. Bu nedenle artık geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon tanımının geçerliliği tartışılmaktadır. İleri yaş (>72), karaciğer fonksiyon bozukluğu, son organ hasarı (retinopati, nefropati, nöropati) olan diyabet, ileri obezite veya kaşeksi, pulmoner emboli öyküsü, periferik vasküler veya serebrovasküler hastalık ile psikososyal destek eksikliği kalp transplantasyonunun rölatif kontrendikasyonlarından bazılarıdır (Tablo 4). Madde bağımlılığı gibi kalp nakline engel teşkil edecek bazı durumlar zamanla düzelebilmekte ve hastalar ilgili birimlerin onayıyla listeye dahil edilebilmektedir.

Yıllar içinde transplantasyon için hasta seçimi kriterlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Kalp transplantasyonu uygulanan hastalardaki en yaygın etiyojik faktörler koroner arter hastalığı ve

kardiyomiyopati'dir. Muhtemelen koroner arter hastalığının transplantasyon dışı girişimsel ve cerrahi tedavi tekniklerindeki ilerlemelere bağlı olarak kardiyomiyopati hasta oranında bir artış olmuştur. Hasta seçim kriterlerindeki değişiklikler sonrasında son yıllarda daha riskli hastalar transplantasyon adayları olarak seçilmeye başlamıştır. Diyabet, hipertansiyon, geçirilmiş kalp cerrahisi öyküsü gibi faktörler yanında hastaların üçte birinden fazlasının transplantasyona köprüleme amacıyla yerleştirilen ventrikül destek cihazına sahip olması da giderek artan riskin göstergeleridir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2012 yılında yayımladığı kılavuzda kalp transplantasyonuna uygun olan ve tıbbi ve kısa süreli cihaz destek tedavisine rağmen iki ayı aşkın süredir ileri semptomları olan son dönem kalp yetersizliğindeki hastalarda semptomları ve sık hastaneye yatışı azaltarak transplantasyona kadar yaşama olasılığını artırmak amacıyla ventrikül destek cihazı yerleştirilmesi Sınıf I düzeyinde tavsiye edilmektedir.^[3] Kılavuzda ventrikül destek cihazı ihtiyacı kriterleri olarak LVEF <25, max VO₂ <12 ml/kg/

Tablo 4. Kalp transplantasyonu rölatif kontrendikasyonları

- 1) Yaş >72
- 2) Kısmen geri dönüşümlü pulmoner hipertansiyon:
 - a) İntravenöz vazodilatör ajanlar sonrasında pulmoner vasküler rezistansın 3-5 Wood Ünitesi olması
- 3) Aktif enfeksiyon (mekanik dolaşım desteği alan hastalardaki cihaza bağlı enfeksiyonlar hariç)
- 4) Renal disfonksiyon (kreatinin >2.5 mg/dL, veya kreatinin klirensi <25)
- 5) Hepatik disfonksiyon (bilirubin >2.5 mg/dL, serum transaminazları >normalin 3 katı, INR >1.5)
- 6) Pulmoner disfonksiyon (FEV1<40)
- 7) Pulmoner emboli öyküsü (6-8 hafta içinde)
- 8) Semptomlu ileri periferik veya serebrovasküler hastalık (Ankle brachial index <0.7)
 - a) Cerrahi veya perkutan girişime uygun olmayan lezyonlar
 - b) Abdominal aort anevrizması >6 cm
- 9) İleri obezite (vücut kitle indeksi >35) veya kaşeksi (vücut kitle indeksi <18)
- 10) Son organ hasarı (retinopati, nefropati, nöropati) olan ileri diyabet
- 11) İleri osteoporoz
- 12) Aktif peptik ülser veya divertikülit öyküsü
- 13) Heparine bağlı trombositopeni öyküsü (100 gün içinde)
- 14) Malignite öyküsü
 - a) Eski (>10 yıl) geçirilmiş malign lenfoma
 - b) Eski (>10 yıl) geçirilmiş sarkom ya da solid organ malignitesi
- 15) Uyum sağlama riskinin bulunması
 - a) Madde (alkol, sigara, ilaç) bağımlılığı öyküsü
 - b) Psikososyal instabilite (depresyon)
 - c) Psikososyal destek eksikliği

dk, son bir yılda tetikleyici bir neden olmaksızın kalp yetersizliği nedeni ile üçten fazla hastaneye yatırılma ihtiyacı, intravenöz inotropik ihtiyacı, ventrikül dolum basınçlarının yeterli olmasına rağmen (PCWP ≥ 20 mmHg, sistolik arter kan basıncı $\leq 80-90$ mmHg veya CI ≤ 2 L/dk/m²) ilerleyici uç-organ hasarı (böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu) ve sağ ventrikül fonksiyonlarında kötüleşme gösterilmektedir. Amerikan Kalp Birliği'nin 2013 yılı kılavuzunda kalp transplantasyonuna köprüleme olarak mekanik dolaşım desteği kullanımı sınıf IIA olarak tavsiye edilmektedir.^[4] Kalp transplantasyonu adaylarının demografik ve klinik durumlarının değişmesi yanında verici bulunmasındaki zorluklar önümüzdeki süreçte transplantasyon ameliyatına giren hastalardaki destek cihazı kullanma oranını daha da artıracak gibi görülmektedir. Benzer olarak Ege Üniversitesi'ne ait ülkemizdeki en büyük kalp transplantasyonu serisinde mekanik dolaşım desteği ile transplantasyona köprüleme oranı %20'yi geçmiştir.^[18] Bu merkezde ilk kalp transplantasyonu 1998 yılında yapılmış, ventrikül destek cihazı uygulamaları ise 2007 yılında başlamıştır.^[19,20] Ventrikül destek cihazı takılan hastalara transplantasyona uygulanma oranı neredeyse %60'a yaklaşmıştır.^[21] Son yıllarda yapılan kalp transplantasyonu ameliyatlarında köprüleme yapılan hasta oranı da her geçen yıl artmakta ve dünya genelindeki tabloya uygun olarak %40'a yaklaşmaktadır.^[22]

Ameliyat öncesi hazırlık

Bugün için son dönem kalp yetersizliğindeki hastaların çoğunun mekanik dolaşım desteği veya transplantasyon dışında başka bir cerrahi seçeneği yoktur. Bu hastaların klinik tabloları oldukça değişik gidiş göstermekte ve prognozlarının belirlenmesi güç olmaktadır. Bazı hastaların durumu kılavuzlara uygun tıbbi tedaviye rağmen kötüleşmekte ve kalp fonksiyonları ileri derecede bozulan bu hastalarda çoklu-organ yetersizliğinden korunmak amacıyla sık hastaneye yatırılma, intravenöz inotropik destek veya intraaortik balon pompası gibi kısa süreli mekanik destek cihazlarının yerleştirilmesi gerekebilmektedir. Böylece kalp transplantasyonuna kadar geçen sürede hastaların semptom yönünden rahatlamaları sağlanabilmektedir.

Hastalar nakil adaylığı için gerekli tüm incelemeleri tamamlandıktan sonra, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kardiyoloji (erişkin ve çocuk), Psikiyatri (erişkin ve

çocuk), Göğüs Hastalıkları (erişkin ve çocuk), Enfeksiyon hastalıkları, Patoloji ve Göğüs Cerrahisi gibi Anabilim Dallarının katılımıyla gerçekleşen Torasik Organ (Kalp-Akciğer) Nakil Konseyinde görüşülür. Bir hasta listeye alındıktan sonra, hastanın durumuna da bağlı olmak üzere, belli aralıklarla poliklinik kontrolüne devam edilir. Takip sırasında hastada klinik ilerleme olursa hastaneye yatışı yapılır, tetikleyici bir unsur varsa düzeltilir. Eğer hastaneye yatış ihtiyacı sıklaştıysa, inotrop ilacın kesilememesi ve hemodinamik bozukluk gibi durumlar ortaya çıkmışsa, hastanın klinik durumuna göre sınıflaması güncellenir ve acil kalp nakli listesine alınması için Sağlık Bakanlığı Ulusal Organ Nakli Koordinasyon sistemine bildirimde bulunulur.

Hastane yatışlarında en sık görülen semptom nefes darlığıdır. Akut dekompanasyon sonucu gelişen akciğer ödeminin yol açtığı bu tablo bazen sadece diüretikle atlatılabilirken, bazen inotropik ilaç ihtiyacı doğabilir; hatta hızlı bir klinik ilerleme ile hasta listede en öncelikli hale gelebilir. Bu nedenle çok yakın takip gerekmektedir. Takipte günlük ihtiyaçların tıbbi tedaviye rağmen yerine getirilip getirilmediği, semptomların devamı ve daha objektif testler olan ekokardiyografi, 6 dakika yürüme testi ve max VO₂ belirlenmesi tedavinin doğru planlanması için önemlidir.

Verici kısıtlılığı nedeniyle intraaortik balon pompasının kazandırdığı birkaç gün çoğu kez hayat kurtarıcı olsa da yine de yetersiz kalmaktadır. Ventrikül destek sistemlerinin rolü özellikle burada başlamaktadır. Eğer bir hastada, inotropik ilaç desteği ve intraaortik balon pompası desteği altında, hemodinamik stabilizasyon ancak sağlanıyorsa; bu hastanın tahmini sağ kalımı günlerle, bazen saatlerle tanımlanabilir. Yapılan çalışmalarda ventrikül destek cihazı yerleştirilmesi öncesindeki klinik durumun ameliyat sonrası mortalite ve morbiditeyi etkilediği tespit edilmiştir. Mekanik dolaşım desteği uygulanan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası verilerinden bir yol haritası çizmek amacıyla 2005 yılında INTERMACS data sistemi oluşturulmuştur. Erken verilerden hastaların ameliyat öncesi klinik durumları için Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Heart, Lung and Blood Institute" (NHLBI), "the Centers for Medicare and Medicaid Services" (CMS), "the Food and Drug Administration" (FDA) ve klinikçiler tarafından yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir^[23] (Tablo 5). INTERMACS sınıflaması kullanılarak yapılan çalışmalarda

Tablo 5. INTERMACS sınıflaması

Düzyey	Klinik durum	NYHA sınıf	Optimal mekanik destek zamanı
Düzyey 1	Şok - preşok	IV	Saatler içinde
Düzyey 2	Genel durumda hızlı bozulma	IV	Günler-hafta
Düzyey 3	İnotropik destek altında stabil hasta	IV	Haftalar
Düzyey 4	İstirahatte semptomatik hasta	Ambulatuvar IV	Haftalar-birkaç ay
Düzyey 5	Egzersiz intoleransı	Ambulatuvar IV	Haftalar-aylar
Düzyey 6	Sınırlı egzersiz	IIIB	Aylar
Düzyey 7	İlerlemiş sınıf III semptom	III	

sınıf 1 ve 2'deki hastaların mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bulunmuştur. Bizim verilerimiz de bu bulguları desteklemektedir; şu an için kabul ettiğimiz yaklaşım, mümkünse INTERMACS sınıf 3 aşamasından daha kötü hale gelmeden hastalara ventrikül destek sistemi yerleştirmek şeklindedir. Bu aşamalardan daha iyi durumda olan hastalarda ise ventrikül destek sistemi yerleştirme kararı için az önce sözünü ettiğimiz metabolik test veya altı dakika yürüme testi önemli bilgiler vermektedir.

Bir hasta özellikle böbrek, karaciğer gibi diğer organ fonksiyonları açısından ne kadar kötü koşullarda ameliyata alınırsa sonuçlarda buna paralel olarak o derece kötü seyretmektedir. Transplantasyon bekleyen hastalara ventrikül destek sistemlerinin takılması gündeme geldiğinde, düşkün durumdaki hastanın bu ağır cerrahi yükü kaldırmayacağı, cerrahi ekibin yeterli deneyime sahip olup olmadığı, çok disiplinli yaklaşım prensibini uygulamaya yetkin geniş bir ekibin bulunup bulunmadığı, hastane kaynaklarının bu uzun süreli yatış ve bakım gerektiren işlemi karşılayıp karşılayamayacağı, hasta ve hasta yakınlarının mutlak uyum gerektiren bu sıkıntılı sürece hazır olup olmadıkları, destek cihazı ile birlikte taburcu edildikten sonra sosyal yaşamla bütünleşmenin tamamlanıp tamamlanamayacağı ve kar-zarar dengesi gibi sorular gündeme gelmektedir. Yukarıdaki sorulara verilen yanıtların ancak tamamının olumlu olduğu durumda mekanik dolaşım desteği uygulaması faydalı olur. Aksi takdirde sonuç yüz güldürücü olmayacaktır. Şartların uygun olduğu durumlarda desteğe ihtiyacı kanıtlanmış olan hastaların gecikmeden ameliyat edilmesi ile hem ameliyat süreci sonuçları başarılı olacak hem de hasta transplantasyon zamanına kadar konforlu bir yaşam sürebilecektir. Ancak bu pahalı işlemlerin ve sonrasındaki takip süreçlerinin kendine özgü risk-

leri ve zorlukları olduğunu da hesaba katarak henüz endikasyonun netleşmediği durumlarda erken destek cihazı yerleştirilmesinden kaçınmak gereklidir. Ancak ülkemizde doğru zamanlama çoğu kez mümkün olmamaktadır. Bunun en önemli nedenlerinden biri kalp yetersizlikli hastaların “başka bir seçenek olduğu akla getirilmeden”, her iki ventrikülün birden yetersizliği ve çoklu organ yetersizliği gelişip herhangi bir tedaviden fayda göremeyecek duruma gelene dek tıbbi tedavi ile takip edilmeleridir. Özellikle kardiyologların ventrikül destek cihazları ve kalp transplantasyonu gibi oldukça başarılı sonuçlar veren tedavileri akılda tutup hastaları ne zaman yönlendireceklerini iyi bilmeleri hayati öneme sahiptir. Buradaki en kritik nokta hastanın sağ ventrikül fonksiyonlarının ve diğer organ sistemlerinin korunmasıdır. Bu iki eşik aşılmadan yapılacak tedaviler oldukça yüz güldürücü olacaktır.

Kalp vericisi seçimi ve bakımı

Kalp transplantasyonu bekleme listesindeki hasta sayısı ile verici sayısı arasındaki büyük uçurum nedeni ile bekleme listesindeki yıllık mortalite yaklaşık %20 düzeyindedir.^[24] Acil çağrıdaki hastalarda bu oran neredeyse yarı yarıyadır. İleri verici yaşı, kardiyak risk faktörlerinin bulunması, yüksek inotropik destek ihtiyacı, vericiye ait diğer hastalıklar ve transplantasyon ekiplerinin sıra dışı verici organı kullanmama eğilimleri transplantasyon sayısını kısıtlayan başlıca faktörlerdir.

Kalp transplantasyonunda kullanılan verici organı sayısını ve kalitesini artırmak için öncelikle uygun vericinin seçilmesi, tıbbi bakımın hassasiyetle sürdürülmesi ve kalbin uygun teknikte çıkarılması gerekir.

Beyin ölümü tespiti sonrasında vericinin ailesinden kalp hastalığı ile ilgili öykü alınmaya çalışılıp,

sonrasında kan grubu, tele, elektrokardiyografi, eko-kardiyografi, serolojik testler, arter kan gazı incelemeleri tamamlanarak kalbin kullanıma uygun olup olmadığı belirlenmeye çalışılır. Yapılabiliyorsa 45 yaşın üstündeki hastalarda koroner anjiyografi kalbin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Uygun bir kalp vericisinin tercihen 45 yaş altında olması, bilinen koroner arter hastalığı, yapısal veya fonksiyonel kalp hastalığı, diyabet, yaygın enfeksiyon tablosu, uzun süreli hipotansif veya hipoksik periyod, yüksek doz inotropik ilaç ihtiyacı (özellikle adrenalin), anormal ekokardiyografik bulgular, kardiyotoksik ilaç kullanımı veya entoksikasyon öyküsü gibi olumsuz faktörlerinin bulunmaması gerekmektedir.

Beyin ölümü sonrasında oluşan nörohümorale, hormonal ve hemodinamik nedenlere bağlı olarak bir süre sonra özellikle kardiyovasküler sistem fonksiyonlarında büyük dalgalanmalar ve miyokart fonksiyonu bozukluğu görülebilir. Hemodinamik kriterler ve inotropik ihtiyacı değerlendirilerek hızla karar verilmelidir. Vericideki aşırı hacim yüklenmesi, elektrolit ve asid-baz dengesizliği, yüksek doz inotropik ilaç kullanımı, hipoksi, pulmoner göllenme, ateletazi, aspirasyon, hipotermi ve anemi gibi sorunlar düzeltilmeye çalışılarak kalbin çıkarılması, organın taşınması ve transplantasyonu sırasındaki miyokart koruma tekniklerinin iyi uygulanmasıyla dört-altı saatlik bir iskemik sürede kalp transplantasyonu işlemi tamamlanmalıdır. Kalbin vericide durdurulduğu andan alıcıda tekrar çalıştırıldığı ana dek geçen süreyi içeren kardiyak iskemi süresi, kliniğimiz için ortalama üç saat civarındadır. Bu süre uzaklıkla orantılı olarak artmaktadır. Kardiyak iskemi süresi arttıkça transplantasyon sonrası inotropik ilaç ihtiyacı ve greft yetmezliği riski arttığından bu süreyi dört-altı saatin üzerine taşıyacak olan mesafeler, çok nadir durumlar dışında tercih edilmemektedir. Soğuk taşıma esnasında kalbin sürekli perfüzyonu özellikle uzun iskemik sürenin söz konusu olduğu durumlarda fayda sağlayabilir.^[25]

Miyokart korunmasında temel amaç hızlı kalp durması oluşturmak için soğuk kardiyoplejik solüsyon verilmesi ve hipoterminin sağlanmasıdır. Bu solüsyonlar sayesinde iskemi sürecinde hücresel ve dokusal komponentlerin canlılığı devam edebilmekte, kanla birlikte oksijenin tekrar allogreftte ulaştığı implantasyon sonrası reperfüzyon dönemindeki hasar azaltılabilmektedir.

Kalp transplantasyonunda verici ve alıcı eşleştirilmesi kan grubu ve boy-kilo ilişkisine göre yapılır. Genel durumu daha kötü olan, acil transplantasyon bekleyen ya da alıcı listesinde daha uzun süredir bekleyen hastalara öncelik verilmelidir.

Kalp transplantasyonunda ameliyat sürecinde bakım

Bir verici kalbi transplantasyon için kabul edildiğinde, bir ekip kalbin çıkarılması için o merkeze giderken, bir başka ekip klinikte alıcının hazırlığıyla ilgilenir. Verici kalbinin ameliyat sırasında muayenesinde bir sorun saptanmadığı takdirde, alıcının ameliyatı başlatılır.

Kalp transplantasyonunun cerrahi tekniğinde uzun yıllar içinde sadece bir iki ufak değişiklik yapılmış olsa da tekniklerde önemli farklar yoktur. Lower ve Shumway'in tanımladıkları iki atriumlu teknikle daha sonra bazı ufak değişiklikler yapılmıştır.^[26]

Bugün için kalp transplantasyonunda bikaval ve biatriyal transplantasyon teknikleri en sık uygulanan tekniklerdir.

Ameliyat sonrası erken dönemde yeni kalbin hemodinamik performansının birden fazla belirleyicisi vardır. Transplante edilen kalp vericide iken beyin ölümüne bağlı olarak gelişen otonomik fırtına, artmış katekolamin deşarjı ve hemodinamik dengesizlik nedeniyle stres altına girmiştir. Verici kalbi kardiyektomi ve soğuk taşıma sırasındaki yetersiz miyokart korunması ve süresi uzayabilen anoksik iskemik süre bu stresi biraz daha artıracaktır. Alıcının ameliyatındaki sıcak iskemik süre, olası teknik sıkıntılar ve sonrasında reperfüzyon hasarı kalp performansını olumsuz etkileyen diğer faktörlerdir. Bütün bunların üstüne sinir donanımını sağlayan sempatik ve parasempatik lifler kesintiye uğradığı için denerve verici kalbinin antrene olmamış sağ ventrikülü özellikle uzun süren bir iskemi dönemi sonrasında alıcıdaki yüksek pulmoner dirence uyum sağlayamaz ise ameliyat sonrası verim yetersiz kalabilir. Alıcının uzun süre transplantasyon listesinde beklemesi, karaciğer, akciğer ve böbrek başta olmak üzere diğer organların ameliyat öncesi düşük debiden olumsuz etkilenmesi, transplantasyona köprüleme için mekanik dolaşım desteği altında olan hastalarda antikoagülasyon ve antiagregasyona bağlı olarak kanama ve koagülasyon parametrelerinin bozulması ve sonucu ameliyat sürecindeki artmış kana-

ma riski gibi bazı faktörler de göz önüne alındığında, sıradan bir transplantasyon işleminde pek çok olası tehlikenin hastayı ve ekibi tehdit ettiği açıkça görülmektedir.

Ameliyat sonrası bakımdaki pek çok kriter standart kalp cerrahisindeki ile aynıdır. Ameliyat sonrasında hastalar yoğun bakımda tercihen izole bir bölümde takip edilirler. Yoğun bakım ve serviste hasta bakımıyla ilgilenen kişilerin asepsi-antisepsiye çok önem vermeleri gerekmektedir. Hastalar mümkün olduğunca erken ekstübe edilmeli, oral beslenme ve ardından hareketlilik başlatılmalıdır.

Ameliyat sonrası erken dönemde görülen greft yetersizliği en önemli mortalite nedenidir. Özellikle ameliyat öncesi dönemdeki pulmoner hipertansiyon ve yüksek pulmoner damar direnci ile verici kalbinin yetersiz korunmasına bağlı miyokart fonksiyonu bozukluğu sağ ventrikül yetersizliği açısından büyük bir risk faktörüdür. Bu nedenle ameliyat öncesi dönemde pulmoner damar direnci 4 Wood ünitesinin üstünde olan veya transpulmoner basınç farkı 15 mmHg'dan fazla olan hastalarda pulmoner vazodilatörlerle yapılan ölçümlerde bu direnç yüksekliğinin geri dönüşümsüz olduğu tespit edilmişse transplantasyon yapılmamalıdır. Verici kalbindeki farkedilmemiş koroner arter hastalığı, sağ ventrikülün subendokardiyal iskemisi, bozulmuş sol-sağ ventrikül sistolik etkileşimi, kardiyopulmoner baypasa bağlı artmış sistemik enflamatuvar cevap, fazla kan ve kan ürünü transfüzyonu, heparin-protamin reaksiyonu da sağ ventrikül fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Bu durumda parenteral vazodilatör ajanlar, nitrik oksit, prostaglandin E1 veya levosimendan gibi ajanlar kullanılabilir.^[27] Tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı durumlarda intraaortik balon pompası, vücut dışı membran oksijenasyonu gibi destek cihazları kullanılabilir.

Ameliyat sonrası dönemde parasempatik ve sempatik sinir donanımının kaybolması kalbin egzersize yanıt olarak taşikardi oluşturmasını engeller. Erken dönemde yeterli kalp debisine ulaşmak için kalp hızının en az 100/dk olması gereklidir. Bu amaçla kalp debisini artırırken pulmoner damar direncini düşüren isoproterenol ideal bir ajandır. Sinoatriyal fonksiyon bozukluğu uzamış kalp iskemisi süresine, cerrahi tekniğe, ret olayına veya ileri verici yaşına bağlı olarak görülebilir. Sinüs bradikardisi özellikle biatriyal anostomoz uygulanan hastalarda daha sık görülmektedir. Erken dönemde teofilin kalp hızını artırmak amacıyla

kullanılabilir. Kalp hızının artırılması için geçici atriyal veya atriyoventriküler pace uygulanabilir. İki haftalık pace uygulamasına rağmen ritim düzelmesi sağlanıyorsa kalıcı pacemaker kullanımı düşünülmelidir.

Pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yetersizliği, geniş sağ atriyumun konfigürasyonundaki distorsiyon, endomiyokart biyopsisi sırasında oluşan kapak ya da korda hasarı ameliyat sonrası triküspit kapak yetersizliğinin önemli nedenleridir.^[28]

Kalp transplantasyonu vericiden, alıcıdan ve cerrahi süreçten kaynaklanan nedenlerle normalden fazla bir mortalite ve morbidite riskine sahip olsa da erken dönem veya hastane mortalitesi %15'in altındadır. Pek çok hasta yeni takılan kalbin yüksek verimine bağlı olarak hızlı bir iyileşme süreci yaşar. Kalp transplantasyonu sonrasındaki rutin olarak kullanılan immünsüpresif ilaçların metabolik yan etkileri, ret/enfeksiyon dengesi ve kardiyak allogreft damar bozukluğu ve kötücül hastalık gibi sorunlar bu hastaların yaşam kalite ve sürelerinin belirlenmesinde en önemli faktörlerdir.

İmmünsüpresyon ve ret

İmmünsüpresif tedavi erken ret riskini azaltıp toleransın gelişmesini tetikleyen yüksek doz başlangıç (indüksiyon) tedavisi ile başlar. İndüksiyon tedavisinde üç veya dört ilaç birlikte uygulanır. Transplante edilen kalbin uzun dönemde ret edilmesini engelleyecek olan idame tedavisinde iki veya üç immünsüpresif ajan kullanılır. Çoklu immünsüpresif tedavide amaç minimal doz ile optimum etkinliğe ulaşmaktır. İdame immünsüpresif tedaviye rağmen gelişen akut ret ataklarının tedavisinde yüksek doz immünsüpresif ilaçlarla ret tedavisi uygulanır. İlk aylarda immünsüpresif ajanların dozları yüksek tutulurken, giderek azaltılır. İlerleyen süreçte ret öyküsüne göre kortikosteroidler kesilebilir.

Merkezimizde kalp transplantasyonu sonrasında immünsüpresyon uygulaması, başlatma, idame ve ret tedavisi olmak üzere başlıca üç ana kategoride oluşturulmuştur. Ameliyat sonrası erken dönem hemodinamik olarak hastanın dengesinin sağlandığı ret açısından yüksek riskli bir süreçtir. Bu dönemde kalbinin inhibitörlerinin özellikle hemodinamisi dengeli olmayan hastalarda böbrek fonksiyonları üzerine olan olumsuz etkilerinden korunmak için kısa süreli başlatma tedavisi kullanılmaktadır. Bu amaçla sıklık-

la poliklonal antikor Rabbit Antithymocyte Globulin veya daha az yan etkiye sahip olan interlökin-2 reseptör blokerlerini tercih etmekteyiz. İdame tedavisinde kalsinörin inhibitörü (siklosporin veya takrolimus), antiproliferatif ajan (mikofenolat mofetil) ve kortikosteroidden oluşan üçlü immünsüpresif tedavi uygulamaktayız. Kalsinörin inhibitörlerine tahammülsüzlüğün söz konusu olduğu durumlarda interlökin-2 işlevlerini engelleyen ilaçlar olan sirolimus ve özellikle everolimus kullanımı düşünülmektedir.

İmmünsüpresif tedaviye nakil işleminin hemen öncesinde başlanmaktadır. Ameliyat öncesinde 250-500 mg (veya 5-10 mg/kg) metilprednizolon intravenöz olarak uygulanmaktadır. Baypas çıkışında aynı doz intravenöz olarak verilir. İlk 24 saatte 8 saat ara ile 125 mg intravenöz olarak verilir. Daha sonra oral yoldan 1 mg/kg doz ile prednisone başlanır ve doz giderek azaltılarak devam edilir. Mikofenolat mofetile ameliyattan hemen önce başlanır. Kalsinörin inhibitörlerini ise tedaviye ameliyat sonrası erken dönemde eklemekteyiz. İlk üç ay immünsüpresif ajanların dozlarını yüksek tutmakta, daha sonra immünsüpresyonun yoğunluğunu azaltmaktayız.

Bizim de güncel uygulamamızda sıklıkla tercih ettiğimiz immünsüpresif ajanlar Tablo 6'da verilmiştir. İmmünsüpresif ajanların yan etkileri Tablo 7'de yer almaktadır.

Kalp transplantasyonu sonrasında yoğun immünsüpresif tedavi nedeniyle akut ret sıklığı belirgin olarak azalmış olup, hiperakut ret ile çok nadir olarak karşılaşmaktadır.^[9]

Akut ret olayı tanısında altın standart olarak kabul edilen teknik endomiyokart biyopsisidir. Biyopsiler ISHLT kriterlerine göre değerlendirilir.^[29] Rutin periyodik endomiyokart biyopsisi yapılarak ret ataklarının erken tanınması ve tedavi edilmesiyle tekrarlayan ret olaylarının toplu etkisinin azaltılması mümkün olur. Endomiyokart biyopsisi ret takibinde son derece güvenilir olmasına rağmen girişimsel ve deneyim gerektiren bir incelemedir. Biyopsi sonrasında sağ ventrikül delinmesi, triküspit kapak hasarı, ventriküller ve supraventriküler aritmi, geçici kalp bloğu, enfeksiyon, kateter ponksiyon yerinde hematoma, arteriovenöz fistül, ağrı ve tromboz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

Ret tanısında kansız bir incelemenin kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu amaç-

Tablo 6. Güncel immünsüpresif tedavi uygulamamız

1. İndüksiyon tedavisi
 - I. İnterlökin-2 reseptör blokerleri
 - i. Basiliksımab veya
 - II. Poliklonal antikorlar
 - i. Rabbit antithymocyte globulin (Timoglobulin/RATG)
2. İdame tedavisi
 - I. İnterlökin-2 yapımını engelleyen ilaçlar (Kalsinörin inhibitörleri)
 - i. Siklosporin A veya
 - ii. Takrolimus (FK 506)
 - II. İnterlökin-2 işlevlerini engelleyen ilaçlar (Kalsinörin inhibitörlerinin kullanılmadığı durumlarda)
 - i. Rapamisin (Sirolimus) veya
 - ii. SDZ RAD (Everolimus)
 - III. Antiproliferatif ajanlar
 - i. Mikofenolat mofetil
 - IV. Nonspesifik anti enflamatuvar ilaçlar
 - i. Glukokortikoidler

la özellikle son zamanlarda “signal-averaged electrocardiography”, manyetik rezonans görüntüleme, radyonüklit ventrikülografi ve çeşitli immünolojik belirteçler kullanılmış ancak hiçbiri biyopsinin yerini tutmamıştır.^[30] Sitoimmünolojik monitörizasyon basit, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir metoddur. Ancak bu incelemenin de duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür.

Akut ret çoğunlukla klinik bulgu vermez. Fizik bakıda taşikardi, perikart frotmanı duyulması, elektrokardiyografide QRS kompleksinin voltaj kaybı veya supraventriküler aritminin saptanması, ekokardiyografide perikart sıvısı ve duvar hareket kusuru saptanması ret atağını akla getirmelidir. Yüksek dereceli ataklarda hasta akut dekompanse kalp yetersizliği yakınma ve bulguları ile kliniğe başvurabilir. Dolayısıyla ile ret olayının klinik bulgu vermesi halinde tedavi zorlaşmakta ve komplikasyon oranı artmaktadır. Burada asıl amaç uygun aralıklarla yapılan biyopsilerle klinik bulgu vermeden reddin tespit edilmesidir. Girişimsel olmayan incelemelerde patolojik bulguların saptanması halinde biyopsi sıklıklarının artırılması gerekebilir. İmmünsüpresif tedavi rejiminin değiştirildiği durumlarda da biyopsi ile kontrol edilmesinin

Tablo 7. İmmünsüpresif ilaçların yan etkileri

Siklosporin	Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, nörotoksisite, gingival hiperplazi, hipertrikozis, hiperürisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi, hepatotoksisite, osteoporoz, artmış malignite riski
Takrolimus	Nefrotoksisite, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, nörotoksisite, gingival hiperplazi, hipertrikozis, artmış malignite riski
Mikofenolat mofetil	Gastrointestinal yan etkiler, CMV enfeksiyonu, kemik iliği süpresyonu, artmış malignite riski
Azatioprin	Gastrointestinal yan etkiler, hepatit, pankreatit, kemik iliği süpresyonu, artmış malignite riski
Sirolimus, everolimus	Lökopeni, trombositopeni, hipertansiyon, yara iyileşmesinde gecikme, hiperlipidemi, hiperglisemi, periferik ödem, proteinüri
Poliklonal antikorlar	Lökopeni, trombositopeni, anemi, ateş, serum hastalığı, döküntü, gastrointestinal yan etkiler, alopesi, artmış malignite riski
Kortikosteroidler	Cushingoid görünüm, kilo artışı, hipertansiyon, hiperglisemi, akne, hirsutizm, hipertrikozis, miyopati, osteoporoz, katarakt, aseptik kemik nekrozu, gastrointestinal yan etkiler, miyopati, kötü yara iyileşmesi, nöropsikiyatrik yan etkiler

gerektiğini düşünmekteyiz. Sık yapılan biyopsilere bağlı olarak gelişen komplikasyonların varlığı ve immünsüpresif ilaç dozlarının azaltılmasına rağmen tekrarlayan biyopsilerde ret görülmeyen uzun dönem takip edilen olgularda ekokardiyografi gibi kansız tekniklerin kullanılması biyopsi sıklığını azaltmada faydalı olabilir.

Rutin uygulamamızda, akut ret tanısında ve takibinde endomiyokart biyopsisini kullanmaktayız. Biyopsi için sıklıkla sağ juguler ile sağ femoral ven kullanılmaktadır. Sağ ventriküle gönderilen biyopsi kateteri ile alınan dört-altı adet 1-2 mm büyüklüğünde parça %10'luk tamponlu formaldehit ile tespit edilip rutin doku takibinden geçirildikten sonra geleneksel yöntemle hematoksilen eosin ve bağ dokusu artışını göstermek için Masson trikrom boyamaları yapılmaktadır. Ret derecelendirmesi lenfosit infiltrasyonunun yoğunluğuna ve miyosit nekrozunun var olup olmasına göre yapılır. Akut ret ameliyat sonrası erken dönemde daha sık görüldüğü için ilk aylarda biyopsi kontrolleri sık aralıklarla yapılmalıdır. Ameliyat sonrası dönemde ilk ay haftada veya 10 günde bir biyopsi uygulanmaktadır. Herhangi bir sorunla karşılaşılmayan ve taburcu edilen hastalarda üçüncü aya kadar

ayda iki, üçüncü ay ile altıncı ay arasında ayda bir, altıncı aydan sonra ise üç ayda bir rutin biyopsi ve kontroller yapılmaktadır. Hastanın ret atakları ve kliniği göz önüne alınarak ikinci yıldan itibaren biyopsi aralıkları eğer mümkünse uzatılmaktadır.

Transplantasyon sonrası erken dönemde veya ağır akut reddin ilk basamak tedavisinde üç gün 500 mg/gün veya 1 gr/gün metil prednizolon intravenöz yolla kullanılabilir. Diğer akut ret ataklarında 80-100 mg/gün oral prednizolon başlanarak eski dozuna ulaşıncaya kadar azaltılarak devam edilir. Akut ret tedavisinde uygulanan bu "puls" tedavi yöntemlerine rağmen ret şiddetinde artış gözlenirse "kurtarıcı" tedaviye geçilmelidir. Steroide yanıt alınamayan ataklarda veya kısa süre içinde tekrarlayan ataklarda timoglobulin gibi sitolitik ilaçlar veya plazmaferez ve toplam lenf dokusu radyasyonu gibi yöntemlere başvurulabilir.

Enfeksiyon korunması ve tedavisi

Kalp transplantasyonu sonrasında genel patojenler, fırsatçı patojenler, alıcının organizmasında var olan endojen organizmalar ve verici kaynaklı enfeksiyon etkenleri enfeksiyon tablosu oluşturabilir. İmmünsüpresif ilaçlar enflamatuvar yanıtı baskılayarak

enfeksiyon kliniğini gizlerler. Transplantasyon sonrası enfeksiyonlar verici kaynaklı, alıcı kaynaklı, hastane kaynaklı ve toplum kökenli enfeksiyonlar olarak dört gruba ayrılır.

İmmünsüpresif ilaç kullanımı, alıcı yaşı, diyabet, böbrek ve karaciğer yetersizliği, sitomegalo virüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi immün sistemi etkileyen enfeksiyonların varlığı, ameliyat öncesi mekanik dolaşım desteği ve solunum cihazına bağlı olma gibi faktörler ameliyat sonrası dönemde enfeksiyon riskini artırmaktadırlar.

Enfeksiyon riski immünsüpresif ilaç dozlarının daha yüksek olduğu ilk aylarda ve akut ret tedavisi sonrasında daha yüksektir.^[31] Transplantasyon sonrası en sık olarak bakteriyel enfeksiyonlar izlenmektedir (%50). Bunu viral (%40), fungal (%5) ve protozoal (%5) enfeksiyonlar takip etmektedir. Bakteriyel enfeksiyonların %50'sinden gram pozitif etkenler (%75'inde neden stafilokoklardır), %40'ından ise gram negatif etkenler sorumludurlar. Viral etkenlerden CMV, herpes simpleks virüsü (HSV), varicella zoster, herpes virüs-6, herpes virüs-8, ve EBV'nin neden olduğu enfeksiyonlar sık olarak izlenmektedir. Özellikle CMV transplantasyon hastalarını etkileyen en önemli patojendir. Fungal kaynaklı olarak en sık *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis carinii* ve *Cryptococcus*'ların neden olduğu enfeksiyonlar görülmektedir.

Ameliyat sonrası erken dönemde asepti-antiseptisyeye dikkat edilerek yoğun bakım takibi ve girişimsel monitörizasyon mümkün olduğu kadar kısa tutulmalıdır. Transplantasyon sonrası erken dönemde rutin kalp cerrahisi sonrası uygulanan antibiyotik koruması ve genel hijyenik prensiplerin uygulanması yeterlidir. Erken dönemde mukokutanöz *Candida* enfeksiyonundan korunma için oral nistatin kullanılmalı, oral ve nazal boşluklara antiseptik sprey ve pomadlar uygulanmalıdır. Ek olarak ilk bir yılda *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides* ve *Toxoplasma gondii*'ye karşı korunma amaçlı trimetoprim/sülfometaksazol kullanılmalıdır. HSV enfeksiyonundan korunma için asiklovir kullanılır. Valgansiklovir CMV enfeksiyonundan korunmada ve erken tedavisinde etkindir.

Kalp transplantasyonu sonrası uzun dönem komplikasyonlar

Kalp transplantasyonu sonrasında immünsüpresif ilaçların toplu etkisine bağlı olan başlıca yan etkiler

hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, kronik böbrek yetersizliği, kardiyak allogreft bozukluğu, malign hastalık ve osteoporozdur.

Hipertansiyon, transplantasyon sonrasında özellikle kalsinörin inhibitörleri kullanımına bağlı olarak hastaların en az yarısında gelişmektedir. Kalsiyum antagonistleri, ADE inhibitörleri, diüretikler ve alfa-adrenerjik blokerler tedavide kullanılabilirler.

Uzun dönem kalsinörin inhibitörü kullanımı ile geri dönüşümsüz böbrek yetersizliği gelişebilir. ISHLT verilerine göre 1994 ile 2002 yılları arasında kalp transplantasyonu uygulanan olgularda ameliyat sonrası 10. yılda yaklaşık %40 oranında ileri böbrek yetersizliği (kreatinin düzeyi >2.5 mg/dL, diyaliz veya böbrek transplantasyonu ihtiyacı) gelişirken, 2003 ile 2010 yılları arasında transplantasyon uygulanan olgularda yedinci yılda yaklaşık %20 oranında ileri böbrek yetersizliği, %68 oranında böbrek fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir.^[32] Kalsinörin inhibitörleri dozunun azaltılması veya "calcineurine-free" immünsüpresif protokoller kullanılarak böbrek yetersizliği gelişmesi yavaşlatılabilir.

Kalp allogreft damar bozukluğu, koroner arterlerde çoğunlukla yaygın konsantrik daralma, distal obstrüksiyon ve kollateral azlığı ile karakterli, bir tür kronik ret olan ve immünolojik hasar ile vasküler proliferatif yanıtın birlikte görüldüğü dinamik bir patolojidir. İntima kalınlaşması, aterosklerotik plaklar ve lokal uyarılar sonucu oluşan yeniden yapılanma lümen daralmasına yol açar. Transplantasyon sonrası geç mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Beş yıl sonunda hastaların yaklaşık üçte birini etkileyen kardiyak allogreft damar bozukluğu, 10 yıl yaşayan hastaların neredeyse yarısında görülür.^[33] Başlıca risk faktörleri yaşlı verici, verici ile alıcı arasındaki HLA uyumsuzluğu, CMV enfeksiyonu, yaşlı erkek alıcı, lipit bozuklukları, yüksek homosistein düzeyi, uzun iskemi süresi ve sık akut ret ataklarıdır. Transplante kalbin sinirsizleştirilmesi nedeniyle iskemiye bağlı ağrı şikayeti belirgin değildir ve sessiz bir klinik mevcuttur. Allogreft damar bozukluğunun başlangıç bulguları sıklıkla konjestif kalp yetersizliği, ventriküller aritmi ve ani ölümdür. Tanıda koroner anjiyografi yaygın kullanılmakla birlikte intravasküler ultrasonografi daha duyarlı bir incelemedir.^[34] Statinler kolesterol düşürücü etkileri yanında enflamatuvar aracı oluşumunu ve endotel fonksiyonu bozukluğunu önleyici etkileri nedeniyle patolojinin ilerleyişini önle-

yebilirler. Everolimus ve sirolimus damar bozukluğu gelişimini önleyici etkilere sahiptir.

Kalp transplantasyonu sonrasında uygulanan uzun süreli immünsüpresif tedavinin toplu etkisi özellikle deri kanserleri, lenfoproliferatif hastalık ve akciğer kanseri gibi kötücül hastalık gelişim riskini çok belirgin oranda artırmaktadır.^[35] Yoğun immünsüpresif tedavi, sitolitik ilaçlarla yapılan başlatma tedavisi, CMV ve EBV enfeksiyonları özellikle lenfoproliferatif hastalık için risk faktörleridir.

Sonuç olarak, uygun alıcı ve verici seçimi, ameliyat sürecindeki uygun teknik, ameliyat sonrası dönemde uygun bakım kalp transplantasyonu sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlamakta ve bu tedavi şeklinin popülaritesini sürdürmesine neden olmaktadır.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

KAYNAKLAR

1. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, Kirk R, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-56. [CrossRef](#)
2. Karapolat H, Yagdi T, Zoghi M, Eyigor S, Engin C, Nalbantgil S, et al. Does pretransplantation etiology have any effect on exercise results in heart transplant patients? *Transplant Proc* 2010;42:1779-83. [CrossRef](#)
3. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847. [CrossRef](#)
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240-327.
5. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, Bristow M, O'Connell JB, Driscoll D, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation. A statement for health professionals from the Committee on Heart Failure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:3593-612. [CrossRef](#)
6. Forman DE, Clare R, Kitzman DW, Ellis SJ, Fleg JL, Chiara T, et al. Relationship of age and exercise performance in patients with heart failure: the HF-ACTION study. *Am Heart J* 2009;158(4 Suppl):6-15. [CrossRef](#)
7. Goda A, Lund LH, Mancini D. The Heart Failure Survival Score outperforms the peak oxygen consumption for heart transplantation selection in the era of device therapy. *J Heart Lung Transplant* 2011;30:315-25. [CrossRef](#)
8. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991;83:778-86. [CrossRef](#)
9. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997;95:2660-7. [CrossRef](#)
10. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113:1424-33. [CrossRef](#)
11. Kirklin JK, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, White-Williams C, Bourge RC. Pulmonary vascular resistance and the risk of heart transplantation. *J Heart Transplant* 1988;7:331-6.
12. Güngör H, Ayık MF, Nalbantgil S, Ertugay S, Engin C, Yağdı T, et al. Preoperative and intraoperative risk factors affecting mortality after heart transplantation: a single-center experience. [Article in Turkish] *Anadolu Kardiyol Derg* 2011;11:119-24. [CrossRef](#)
13. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7. [CrossRef](#)
14. Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Berger R, Siegel A, Daneschvar H, et al. Prostaglandin E1-bridge to cardiac transplantation. Technique, dosage, results. *Eur Heart J* 1997;18:318-29. [CrossRef](#)
15. Canver CC, Chanda J. Milrinone for long-term pharmacologic support of the status 1 heart transplant candidates. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1823-6. [CrossRef](#)
16. Etz CD, Welp HA, Tjan TD, Hoffmeier A, Weigang E, Scheld HH, et al. Medically refractory pulmonary hypertension: treatment with nonpulsatile left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1697-705. [CrossRef](#)
17. Ozturk P, Engin AY, Nalbantgil S, Oguz E, Ayik F, Engin C, et al. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow blood pumps on reducing pulmonary artery pressure in patients with fixed pulmonary hypertension. *Artif Organs* 2013;37:763-7.
18. Askar FZ, Kocabas S, Yagdi T, Engin C, Ozbaran M. Anesthesia for cardiac transplantation: experience from a single center. *Transplant Proc* 2013;45:1001-4. [CrossRef](#)
19. Hamulu A, Yağdı T, Nalbantgil S, Özbaran M. Kalp transplantasyonunda 3 yıllık deneyim. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2002;30:183-90.
20. Yagdi T, Oguz E, Engin C, Engin Y, Nalbantgil S, Zoghi M, et al. Changing face of heart failure surgery. *Transplant Proc* 2012;44:1729-31. [CrossRef](#)
21. Ozbaran M, Yagdi T, Engin C, Erkul S, Balcioglu O, Baysal

- B, et al. Long-term paracorporeal ventricular support systems: a single-center experience. *Transplant Proc* 2013;45:1013-6.
22. Engin Y, Engin C, Yagdi T, Nalbantgil S, Erkul S, Ertugay S, et al. To bridge or not to bridge? *Transplant Proc* 2012;44:1722-5. [CrossRef](#)
23. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:1065-72. [CrossRef](#)
24. 1999 Annual report of the U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network: Transplant Data 1989-1998. Richmond, VA: HHS/GRSA/OSP/DOT and United Network for Organ Sharing; 1999.
25. Tsutsumi H, Oshima K, Mohara J, Takeyoshi I, Aizaki M, Tokumine M, et al. Cardiac transplantation following a 24-h preservation using a perfusion apparatus. *J Surg Res* 2001;96:260-7. [CrossRef](#)
26. Lower RR, Shumway NE. Studies on orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18-9.
27. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:923-31. [CrossRef](#)
28. Chan MC, Giannetti N, Kato T, Kornbluth M, Oyer P, Valentine HA, et al. Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:709-17. [CrossRef](#)
29. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-20.
30. Taylor AJ, Vaddadi G, Pfluger H, Butler M, Bergin P, Leet A, et al. Diagnostic performance of multisequential cardiac magnetic resonance imaging in acute cardiac allograft rejection. *Eur J Heart Fail* 2010;12:45-51. [CrossRef](#)
31. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14. [CrossRef](#)
32. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dipchand AI, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult heart transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:1052-64. [CrossRef](#)
33. Pollack A, Nazif T, Mancini D, Weisz G. Detection and imaging of cardiac allograft vasculopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:613-23. [CrossRef](#)
34. Yeung AC, Davis SF, Hauptman PJ, Kobashigawa JA, Miller LW, Valentine HA, et al. Incidence and progression of transplant coronary artery disease over 1 year: results of a multicenter trial with use of intravascular ultrasound. Multicenter Intravascular Ultrasound Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:215-20.
35. Yagdi T, Sharples L, Tsui S, Large S, Parameshwar J. Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center. *J Card Surg* 2009;24:572-9. [CrossRef](#)

Anahtar sözcükler: Kalp yetersizliği; kalp hastalıkları/tehdavi; kalp transplantasyonu; hasta seçimi.

Key words: Heart failure; heart diseases/therapy; heart transplantation; patient selection.