

Kalp Transplantasyonu Sonrası Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlar

SHORT AND LONG-TERM COMPLICATIONS AFTER CARDIAC TRANSPLANTATION

Mustafa Özbaran, Tahir Yıldırım, *Sanem Nalbantgil, Ahmet Hamulu, *Mehdi Zoghi, **Deniz Nart

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı kalp transplantasyonu sonrasında erken ve geç dönemde görülen komplikasyonları değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Şubat 1998 ve Haziran 2002 tarihleri arasında 21 olguya (15 erkek, 6 kadın; ortalama yaş 43.7 ± 14.2) kardiyak transplantasyon uygulanmıştır. Etiyoloji 13 olguda idiyopatik dilate kardiyomyopati (%61.9), 7'sinde iskemik kardiyomyopati (%33.3), 1 olgu da ise kapak hastalığı ve dilate kardiyomyopati (%4.8) idi. Tüm olgularda biatriyal teknikle ortotopik kalp transplantasyonu uygulanmıştır.

Bulgular: Ortalama kardiyak iskemi süresi 163.9 ± 59.5 dakikadır (101-335). Perioperatif mortalite 3 olgu ile %14.3'tür. Postoperatif dönemde 5 hasta kaybedilmiştir. Postoperatif erken dönemde 9 olguda (%42.8) inotropik destek gerektirmiştir. Üçü hariç tüm olgular 24 saat içinde ekstübe edilmişlerdir. Sağ kalp yetmezliği, akut rejeksiyon ve akut böbrek yetmezliği perioperatif dönemde gözlenen en belirgin komplikasyonlardır. Akut rejeksiyon (9 hasta, %42.8) ve enfeksiyon (11 hasta, %52.4) erken takip dönemindeki morbiditelerin çoğundan sorumludurlar. Bir olguda transplantasyon sonrası 2. ayda akciğerde lenfoproliferatif hastalık saptanmıştır. İlk 6 ay içinde 3 olguda mortalite gözlenmiştir. Geç dönemde bir olguda fatal sonuçlanan mediastinal lenfoproliferatif hastalık, diğer bir olguda ise ayakta Kaposi sarkomu tespit edilmiştir. Olguların önemli bölümünde geç dönemde hipertansiyon (7 hasta %33.3), renal disfonksiyon (5 hasta %23.8) ve insüline bağımlı diyabet (2 hasta %9.5), hiperlipidemi (9 hasta %42.9) ortaya çıkmıştır. Koroner anjiyografi ve intravenöz ultrasonografi tetkikleri sonrası 2 olguda geç dönem allograft vaskülopatisi saptanmıştır.

Sonuç: Erken dönemde akut rejeksiyon ve enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleridir. Geç dönemde ise immünsupresif tedavinin metabolik yan etkileri yanında maligniteler ve allograft vaskülopatisi de gözlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Kalp transplantasyonu, son-dönem kalp yetersizliği, immünsupresyon

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002;10:149-154

Summary

Background: The objective of this study was to evaluate short and long-term complications after cardiac transplantation.

Methods: Between February 1998 and June 2002, 21 patients (15 male and 6 female; mean age 43.7 ± 14.2 years) underwent cardiac transplantation. Etiology was idiopathic dilated cardiomyopathy in 13 patients (61.9%), ischemic cardiomyopathy in 7 (33.3%), and valvular heart disease and dilated cardiomyopathy in 1 (4.8%). Orthotopic cardiac transplantation using biatrial technique was used in all patients.

Results: The mean cardiac ischemia time was 163.9 ± 59.5 minutes (101-335). Perioperative mortality was 14.3% with 3 deaths. Five patients were expired in postoperative period. Inotropic support was needed for 9 patient (42.8%) at early postoperative period. All patients were extubated within 24 hours except 3 of them. Right ventricular failure, acute rejection and acute renal failure were the most prominent complications during perioperative period. Acute rejection (9 patients, 42.8%) and infection (11 patients, 52.4%) were responsible most of the morbidities at early follow-up period. In one patient lymphoproliferative disease in lung was seen at two months after transplantation. Mortality was seen in 3 patients within postoperative 6 months. Fatal mediastinal lymphoproliferative disease was observed in one patient, and Kaposi's sarcoma of foot in the other during late follow-up period. In considerable number of patients, side effects of immunosuppressive therapy such as hypertension (7 patients, 33.3%), chronic renal dysfunction (5 patients, 23.8%), insulin dependent diabetes (2 patients, 9.5%) and hyperlipidemia (9 patients, 42.8%) were seen at late follow-up period. In 2 patients, allograft vasculopathy was detected in coronary angiography and intravenous ultrasonography during late follow-up period.

Conclusions: In short-term follow-up, acute rejection and infection play a dominant role in mortality and morbidity. The predominant causes of morbidity in long-term follow-up are related with metabolic side effects of immunosuppressive therapy as well as malignancies and allograft vasculopathy.

Keywords: Cardiac transplantation, end stage heart failure, immunosuppression

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2002;10:149-154

Adres: Dr. Mustafa Özbaran, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İzmir

e-mail: mozbaran@med.ege.edu.tr

Giriş

Kalp transplantasyonu son dönem kalp yetmezliği içindeki olguların yaklaşık oranını arttırdığı gösterilmiş bir tedavi yöntemidir [1]. Ülkemizde de 10 yılı aşkın bir süredir sayılar giderek artan merkezlerde uygulanmaktadır [2-5]. Transplantasyon sonrasında klinik başarıyı belirleyen pek çok faktör mevcuttur. Özellikle enfeksiyon profilaksisinde ve immunsupresif tedavide elde edilen olumlu gelişmeler sonucunda erken ve geç dönem başarı oranlarında dramatik düzeltilmeler görülmüştür [6,7]. Bu gelişmelere bağlı olarak özellikle geç döneme ait komplikasyonlarda belirgin bir artış gözlenmiştir [8].

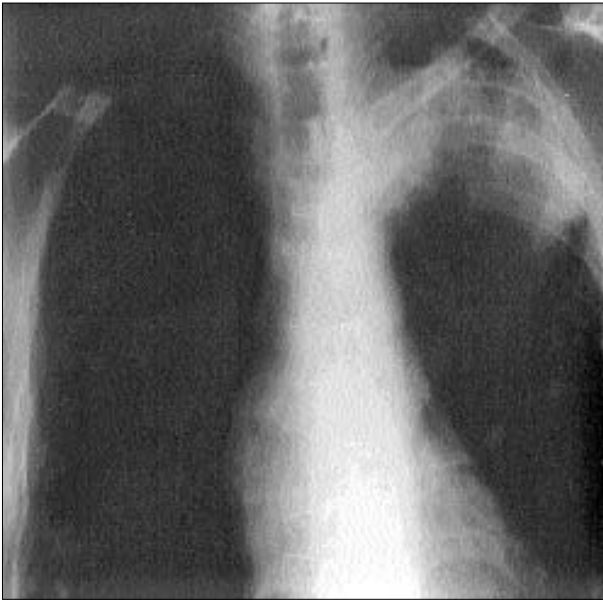
Bu yazıda yaklaşık 4.5 yıllık bir sürede kalp transplantasyonu uygulanan 21 olguda gözleğimiz erken ve geç dönem komplikasyonları ve uyguladığımız profilaksi ve tedavi prosedürleri tartışılmaktadır.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde 1/2ubat 1998 ve Haziran 2002 tarihleri arasında ortotopik kalp transplantasyonu uygulanan 21 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların 6'su kadın, 15'i erkek olup yaş ortalaması 43.7 ± 14.2 'dir (20-63). Opere ettiğimiz 21 olgunun 13'ü (%61.9) idiyopatik dilate kardiyomyopati (KMP), 7'si (%33.3) iskemik KMP, 1 olgu da (%4.8) opere aort kapak replasmanı ve dilate KMP nedeniyle transplant programına alınmıştır. Dört hastada geçirilmiş koroner arter bypass cerrahisi öyküsü mevcuttur. Tüm olgularda Lower ve Shumway tarafından tanımlanan ortotopik biatriyal transplantasyon tekniği kullanılmıştır [9].

Ortalama kros klemp süresi 87.8 ± 12.6 dakika (64-115 dak), ortalama kardiyopulmoner bypass süresi 120.6 ± 22.9 (96-197), ortalama kardiyak iskemi süresi ise 163.9 ± 59.5 dakikadır (101-335 dak).

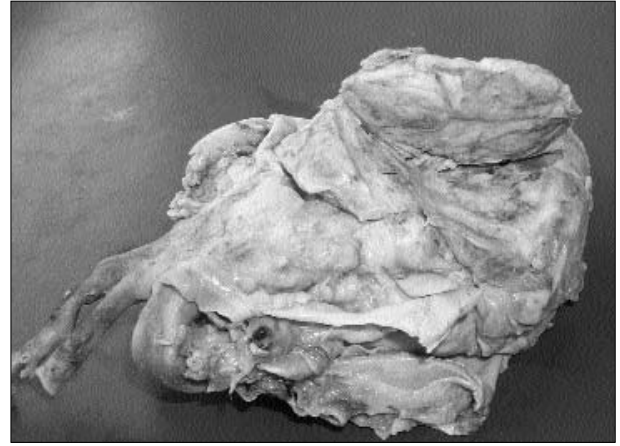
Transplant öncesinde olgulara azathiopirin 4 mg/kg intravenöz



Resim 1. Postoperatif 40. günde aspergillus pnömonisi gelişen olgunun PA akciğer grafisi.



Resim 2. Nocardia + Aspergillus pnömonisi tespit edilen olgunun BT kesitleri.



Resim 3. Mediastinal lenfoma nedeniyle kaybedilen olgunun otopsi bulgusu.

ve siklosporin 1-3 mg/kg peroral verilmektedir. Anestezi induksiyonunda 500 mg ve kros klemp kaldırıldıktan sonra 500 mg metilprednisolon intravenöz olarak uygulanmaktadır. Metilprednisolon 8 saat ara ile üç kez 125 mg intravenöz tekrarlanmaktadır. Operasyonu takiben olgu peroral alınma başladıktan sonra siklosporin dozu kan düzeyi postoperatif ilk ayda 250-300 mg/L, 2. ve 3. aylarda 200-250 mg/L, 6. ve 12. ay arasında yaklaşık 200 mg/L ve daha sonra 100- 200 mg/L olacak şekilde postoperatif 1. günden itibaren ayarlanarak günde iki doz halinde verilmektedir (yaklaşık 150- 500 mg/gün). Renal fonksiyon bozukluğu gelişen olgularda siklosporin dozu daha düşük tutulmaktadır. 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 prednizone dozu ilk 3 ay içinde 0.2 mg/kg/gün düzeyine kadar tedricen düşülerek yaklaşık 6. aydan sonra 1 mg/kg/gün olarak kullanılmaktadır. Rejeksiyon epizodu görülmeyen şekilde,

Tablo 1. Perioperatif komplikasyonlar.

| | n (%) |
|--------------------------------------|----------|
| Mediastinal kanama | 1 (4.8) |
| Rejeksiyon | |
| Grade II | 4 (19) |
| Grade IIIA | 5 (23.8) |
| Kardiyak komplikasyonlar | |
| Geçici allogreft yetmezliği | 8 (38.1) |
| Persistan sağ ventrikül yetmezliği | 1 (4.8) |
| Orta triküspid yetmezliği | 2 (9.5) |
| Hafif triküspid yetmezliği | 3 (14.3) |
| Ritm bozukluğu | 8 (38.1) |
| AV blok | 2 (9.5) |
| Sinüsal bradikardi | 6 (28.6) |
| Renal komplikasyonlar | |
| Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği | 3 (14.3) |
| İlml böbrek yetmezliği | 5 (23.8) |
| Nörolojik komplikasyonlar | |
| Konvülsiyon | 2 (9.5) |
| Deliryum | 2 (9.5) |
| Enfeksiyon | |
| Sepsis | 1 (4.8) |
| Pnömoni | 1 (4.8) |

AV = atriyoventriküler

Tablo 2. Erken takip dönemi komplikasyonlar.

| | n (%) |
|-----------------------------|----------|
| Rejeksiyon | |
| Grade II | 4 (19) |
| Grade IIIA | 4 (19) |
| Kardiyak komplikasyonlar | |
| Orta triküspid yetmezliği | 1 (4.8) |
| Hafif triküspid yetmezliği | 4 (19) |
| Perikardiyal efüzyon | 1 (4.8) |
| Biventriküler yetmezlik | 1 (4.8) |
| Plevral efüzyon | 1 (4.8) |
| Renal komplikasyonlar | |
| İlml böbrek yetmezliği | 1 (4.8) |
| Nörolojik komplikasyonlar | |
| Periferik sinir tutulumu | 2 (9.5) |
| Hematolojik komplikasyonlar | |
| Hemofagositik sendrom | 1 (4.8) |
| Lökopeni | 7 (33.3) |
| Enfeksiyon | |
| CMV reaktivasyonu | 6 (28.6) |
| Hepatit | 2 (9.5) |
| Pnömoni | 3 (14.3) |
| Lenfoproliferatif hastalık | 1 (4.8) |

CMV = sitomegalovirus

diabetik, hipertansif ve osteoporotik olgularda 2. yıl içinde steroid tamamen kesilmektedir. Rejeksiyon ataklarının tekrarlama veya siklosporine bağlı olduğu düşünülen yan etkilerin görüldüğü olgularda takrolimus tedavisine geçilmiştir. Değişim yapılarak erken siklosporin kesilmekte 48

Tablo 3. Geç takip dönemi komplikasyonlar.

| | n (%) |
|-----------------------------------|----------|
| Rejeksiyon | |
| Grade II | 1 (4.8) |
| Grade IIIA | 3 (14.3) |
| Grade IIIB | 1 (4.8) |
| Kardiyak komplikasyonlar | |
| Orta triküspid yetmezliği | 1 (4.8) |
| Hafif triküspid yetmezliği | 3 (14.3) |
| Renal komplikasyonlar | |
| İlml böbrek yetmezliği | 5 (23.8) |
| Hipertansiyon | 7 (33.3) |
| Metabolik komplikasyonlar | |
| Diabetes Mellitus | 2 (9.5) |
| Hiperlipidemi | 8 (38.1) |
| Gut Hastalığı | 1 (4.8) |
| Hematolojik komplikasyonlar | |
| Lökopeni | 2 (9.5) |
| Hemofagositik sendrom | 1 (4.8) |
| Nedeni bilinmeyen ani ölüm | 1 (4.8) |
| Enfeksiyon | |
| Miyokardit? | 1 (4.8) |
| CMV reaktivasyonu | 1 (4.8) |
| Pnömoni | 1 (4.8) |
| Depresyon | 1 (4.8) |
| Malignite | |
| Kaposi Sarkomu | 1 (4.8) |
| Lenfoma | 1 (4.8) |
| Femoral arterde yalancu anevrizma | 1 (4.8) |

CMV = sitomegalovirus

saat sonra takrolimus 0.05-0.15 mg/kg dozunda peroral verilmektedir. Takrolimus için kan düzeyi ilk 2 ay 15-20 ng/ml, 2. ve 6. aylarda 10-15 ng/dl ve sonrasında 8-10 ng/dL olacak şekilde ayarlanmaktadır.

Postoperatif dönemde ilk 4 hafta haftada bir, 4-12 hafta arasında 15 günde bir, 3 ile 6. ay arasında ayda bir, 6. aydan sonra ise 3 ayda bir rutin biyopsi ve kontroller yapılmaktadır. Yılda bir kez tüm hastalara koroner anjiyografi, intravasküler ultrasonografi ve dobutamin stress ekokardiyografi uygulanmaktadır. Transplantasyon uygulanan olgularda sık olarak gözlenen sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu veya reaktivasyonu izleminde CMV antijenemi testi kullanılmaktadır. Bu testi ilk ay her hafta veya klinik olarak CMV enfeksiyonunu düşündüğü durumlarında uygulamaktayız. Bu testte pozitif 10 hücre/2x10⁵ hücre kümesi saptanması anlamlı olarak kabul edilmekte ve tedavi verilmektedir. Seropozitif olgularda görülen CMV reaktivasyonlarında da gansiklovir en az 20 gün süre ile yine CMV antijenemi testi kontrolü ile kullanılmaktadır. Olgularımızın tümü seropozitif olduğu için rutin CMV profilaksisi uygulanmamıştır. Abc veya vericidde transplant öncesinde rutin olarak HLA çalması yapılmamaktadır. Yine operasyon sonrasında klinik takipte immunolojik testlere başvurulmamaktadır.

Bulgular

Perioperatif dönem (0-1 Ay)

Operatif mortalite yoktur. Transpulmoner gradiyenti 15 mmHg olan 20 yaşındaki bayan olguda ise kardiyopulmoner bypass çözümlerinde sağ kalp yetmezliği ve atriyoventriküler (AV) blok gelişimi ve bu olgu postoperatif 6. saatte kaybedilmiştir. Kardiyopulmoner bypasstan çözümlere ve postoperatif erken dönemde 9 olguda (%42.8) sağ ventrikül yetmezliği nedeniyle geçici inotropik ve pulmoner vazodilatör destek gerekmiş, 8 olguda ise sinuzal bradikardi veya ileti bozukluğu (II° AV blok) nedeniyle yine geçici pil desteği gerekmiştir. Olgularımızın ikisinde orta dereceli, 3'ünde ise hafif triküspid yetmezliği gözlenmiştir.

Üç olgu haricinde tüm olgular postoperatif ilk 24 saatte ekstübe edilmişlerdir. Uzamış entübasyon gereken olguların biri preoperatif dönemde Na-Warfarin kullanmakta olup mediastinal kanama nedeniyle revizyona alınmış ve postoperatif ikinci gün ekstübe edilmiştir. Ancak bu olgu 1. haftada sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer olguda ise postoperatif erken dönemde konvülsiyonlar gözlenmiş ve buna yönelik parenteral tedavi (fenitoin) ve sedasyon uygulanmıştır. Konvülsiyonlar kontrol altına alınan olguda aspergillus pnömonisi gelişmiş, parenteral lipozomal amfoterisin B ile tedaviye başlanmasına rağmen postoperatif 20. günde kaybedilmiştir. Üç olguda postoperatif dönemde diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu olguların ikisinde sağ ventrikül yetmezliği mevcut iken, diğer olgu aspergillus pnömonisi nedeniyle amfoterisin B kullanmakta idi. İki olguda periton diyalizi uygulanırken, bir olguda geçirilmiş batın operasyonu öyküsü nedeniyle hemodiyaliz tercih edilmiştir. Bu olgularda diyaliz uygulanırken Rabbit Antitimosit Globulin (RATG) ile immunsupresif tedaviye devam edilmiş, böbrek fonksiyonları düzeldikten sonra tekrar siklosporin veya takrolimusa geçilmiştir. Beş olguda ise postoperatif erken dönemde geçici ve sınırlı böbrek yetmezliği (kreatinin düzeyi 1.6-2.5 mg/dl) gelişmiştir. Bu dönemde 5 olguda International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) kriterlerine göre [10] grade IIIA rejeksiyon atağı tespit edilerek bunlara bolus kortikosteroid (1gr/gün, toplam 3 gün) tedavisi uygulanmıştır. Perioperatif dönemde gözlenen komplikasyonlar Tablo 1'de sıralanmıştır.

Erken takip dönemi (1-6 ay)

Bu dönemde rejeksiyon ve enfeksiyonun en sık karşılaşılan komplikasyonlar olduğu gözlenmiştir. Major komplikasyon olarak 1 olguda hemofagositik sendrom, 1'inde aspergillus pnömonisi (Resim 1), 1'inde nokardia + aspergillus pnömonisi (Resim 2), 1'inde hepatit B seropozitifliği, 1 olguda CMV hepatiti görülmüştür. Nokardia + aspergillus pnömonisi gelişen olguya bir ay lipozomal amfoterisin B, imipenem ve yaklaşık 9 ay ko-trimaksazol tedavisi uygulanmış ve tam iyileşme sağlanmıştır. Hepatit B enfeksiyonu gelişen olguya lamivudin tedavisi başlanmıştır, olgunun halen izlemi sürmektedir. Bu dönemde 6 olguda CMV reaktivasyonu nedeniyle gansiklovir kullanılmıştır. Bu reaktivasyonların 3'ü rejeksiyon tedavisi sonrasında ortaya çıkmıştır. Azathioprine başlı lökopeni olgularımızda ilk 6 ay içinde oldukça sık görüldüğü bir yan etkidir. Olguların tümünde azathiopirin tedavisine 2 mg/kg/gün dozu ile başlanmış, ancak 7 olguda lökopeni gelişmesi üzerine azathiopirin dozu yarıya düşürülmüş veya ara verilmiştir.

Bu dönemde 6 olguda 8 rejeksiyon atağı (4 adet Grade II, 4 adet Grade IIIA) tespit edilmiştir. Grade IIIA rejeksiyon atağı tespit edilen olguların birinde pulse kortikosteroidle yanıt alınamaması üzerine RATG (200 mg/gün, toplam 5 gün) verilmiştir. Grade III akut rejeksiyon sonrası uygulanan puls kortikosteroid tedavisi sonrası 2 olguda CMV reaktivasyonu ve pnömoni (1 olguda aspergillus, 1 olguda stafilocok) gelişimi ve bu olgular kaybedilmiştir. Bir olgu ise postoperatif 6. haftada sıkla viral enfeksiyon veya malignitelerle birlikte gözlenen ateş, splenomegali, pansitopeni, hipertrigliseridemi ve kemik iliği, dalak, lenf nodu gibi dokularda yaygın hemofagositoz ile karakterli fatal bir hastalık olan hemofagositik sendrom nedeniyle kaybedilmiştir. Diğer bir olguda postoperatif 2. ayda akciğer grafisinde nodüler lezyon saptanmıştır. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde her iki akciğerde multipl nodüller gözlenmiştir. Akciğerin lenfoproliferatif hastalığı olarak değerlendirilip immunsupresif tedavide siklosporin takrolimus ile değiştirilmiştir. Altıncı ayda yapılan BT tetkiklerinde lezyonların regrese olduğu gözlenmiştir. Erken takip döneminde gözlenen komplikasyonlar Tablo 2'de sıralanmıştır.

Geç takip dönemi (6. ay sonrası)

Altıncı aydan sonra enfeksiyon olarak yalnız 1 olguda komplikasyonsuz olarak tedavi edilen streptokok pnömonisi gözlenmiştir. Bir olguda endomiyokardiyal biyopsi sonucu miyokardit olarak bildirilmiş, ancak bu tanı klinik ve diğer laboratuvar bulgular ile desteklenmemiştir. Bu dönemde endomiyokardiyal biyopsi arandı ve 3 aya çıkarılmış ve 3 olguda 5 rejeksiyon atağı saptanmıştır. Bu olgulardan ikisinde ilk yıl içinde sık tekrarlayan rejeksiyon atakları nedeni ile siklosporin kesilerek takrolimus ile tedavinin devamı planlanmıştır. Siklosporine başlı olduğu düştüğümüz böbrek yetmezliği ve hipertansiyon gelişen bir olguda da takrolimus tedavisine geçilmiştir. Bir olguda klinik bulgu vermeyen CMV reaktivasyonu gözlenmiştir. Yedi olguda (%33.3) hipertansiyon, 5 olguda (%23.8) sınırlı böbrek yetmezliği, 2 olguda (%9.5) insülin tedavisi gerektiren diabetes mellitus gelişmiştir. On iki olguda çekilen 15 koroner anjiyografide normal bulgular tespit edilmiş, ancak ek olarak yapılan intravasküler ultrasonografide 4 olguda proksimal anjiyografide tespit edilmeyen aterosklerotik plak varlığı gözlenmiştir. Transplant sonrası 3.5 yılını tamamlayan bayan olgumuzda üç koroner arteri de tutan vaskülopati ile uyumlu lezyonlar gözlenmiştir. Postoperatif 12. aydaki bir diğer olguda da yaygın koroner vaskülopati gözlenmiştir. Bu olgularda eş zamanlı yapılan dobutamin stres ekokardiyografi testi ise negatiftir. Üç olguda ileri derece azalmış kemik dansitometresi tespit edilirken tüm olgularda replasman tedavisine başlanmıştır. Yine karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan bir olgu dışındaki tüm olgulara erken aterosklerozu önlemek amacıyla statin tedavisi uygulanmaktadır. Üçüncü yıldaki bir bayan olguda ayak parmağında Kaposi sarkomu gelişmiştir. Yapılan tetkiklerde iç organ tutulumu saptanmamıştır. Parmak ampute edilerek radyoterapi uygulanmıştır. Birinci yılını dolduran bir erkek olguda genel durum bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve ardından hemofagositik sendrom gelişimi ve olgu kaybedilmiştir. Otopsi tetkikinde mediastende vena kava inferiora ve kalbe invaziv olmuştukite

saptanmıştır (Resim 3). Patolojik incelemede kitlenin lenfoma olduğuuna karar verilmiştir. Bir olgu ise postoperatif 42. ayda evde gelişen ani ölüm nedeniyle kaybedilmiştir. Bu olgunun üç ay önce yapılan rutin biyopsi ve kontrolünde patolojik bir bulgu tespit edilmemiştir. On üç hasta (%61.2) halen takip edilmektedir. Kalp transplantasyonu sonrasında yaklaşık 13 olgumuz da NYHA sınıfı I'dedir. Geç takip dönemi komplikasyonları Tablo 3'te sıralanmıştır.

Tartışma

Kliniğimizde standart olarak biatriyal tekniğinin kullanıldığı ortotopik transplantasyon uygulanmaktadır. Bikaval yöntem ise ilk kez 1991 yılında Dreyfus ve arkadaşları [11] tarafından kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. Bikaval teknikle ilgili bizim klinik deneyimimiz olmamakla birlikte, yapılan yeni çalışmalar standart biatriyal teknikte karşılaşılabilen ventriküler doluya yetersiz atriyal destek, triküspid yetmezliği ve mitral yetmezliği insidansının bikaval teknikle azaltılabileceğini göstermişlerdir [12,13]. Postoperatif erken dönemde verici kalbine yetersiz miyokard korunması uygulanması, tanımlanamayan koroner arter hastalığı veya akciğnin yüksek pulmoner vasküler rezistansa sahip olması gibi durumlarda erken dönemde kardiyak yetmezlik görülebilir. Verici kalbinin performansında erken postoperatif dönemdeki geçici depresyon nadir olmayan bir durumdur. Özellikle erken mortalitenin en önemli nedenlerinden olan sağ ventrikül yetmezliği açısından dikkatli olunmalıdır [14,15]. Kalp transplantasyonu sonrasında sık gözlenen bir bulgu da triküspid yetmezliğidir [16]. Akciğnin pulmoner hipertansiyonlu olması, sağ ventrikül yetmezliği, geniş atriyal anastomoza bağlı olarak triküspid kapak ve sağ atriyum geometrisinin değişmesi ve endomiyokardiyal biyopsi sırasında oluşan liflet veya korda hasarı triküspid yetmezliğinin önemli nedenleridir. Perioperatif dönemde sinuzal bradikardi özellikle biatriyal anastomoz uygulanan olgularda sık görülmektedir [17]. Bradikardik olgularda ayrıca peroral teofilin kullanılmaktadır. Erken dönemde sık karşılaşılan sorunlardan biri de akut böbrek yetmezliğidir. Preoperatif dönemde renal disfonksiyon oranı yüksek olan bu olgularda siklosporinin nefrotoksik etkisinin de eklenmesiyle perioperatif dönemde akut böbrek yetmezliği riski artmaktadır. Olguların hepsinde perioperatif dönemde perfüzyon basıncı yüksek tutulmaya çalışılmakta ve renal kan akımının artırmak amacıyla dopamin infüzyonu (2.5 mg/kg/dak) uygulanmaktadır. Diyaliz uygulanan olgularda RATG uygulanırken diğer olgularda siklosporin dozu azaltılmaktadır. Günümüzde uygulanan yoğun immunosupresif tedavi nedeniyle akut rejeksiyon insidansı belirgin olarak azalmıştır [8]. Immunosupresif ilaçların dozları rejeksiyon riskinin yüksek olduğu erken postoperatif dönemde yüksek tutularak daha sonra azaltılmaktadır.

Akut rejeksiyonun yanı sıra yoğun immunosupresif baskı altında olan bu olgularda enfeksiyon kontrolüne de dikkat edilmelidir. Enfeksiyon kontrolü için postoperatif erken dönemdeki antibiyotik profilaksisine ek olarak pneumocystis carinii enfeksiyonu profilaksisi için trimetoprim/sülfometaksazol ve Herpes simpleks enfeksiyon profilaksisi için asiklovir kullanılmaktadır [18]. Yine erken dönemde mukokutanöz kandidiyazis profilaksisi için oral nistatin kullanılabilir. Erken takip döneminde rejeksiyon ve

enfeksiyon en önemli sorunlar olmaya devam etmektedir. Bu dönemde biyopsi aralıkları sık tutularak subklinik rejeksiyonlar tespit edilebilmektedir. Koşuyolu ekibi tarafından kalp transplantasyonu sonrası akut rejeksiyon ile enfeksiyonların erken tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde sitoimmünojenik monitörizasyonun endomiyokardiyal biyopsinin sıklığı azaltacak ve hasta izleminde yardımcı bir yöntem olarak kullanılacak basit, noninvaziv ve kolay uygulanabilen bir metod olduğu bildirilmiştir [19].

Erken dönemde modern immunosupresif tedavi protokolleri ile bakteriyel ve fungal enfeksiyonlarda azalma gözlenmişse de CMV gibi viral enfeksiyonlar önemli morbidite nedeni olmaktadır [20]. Seronegatif alıcı ve seropozitif verici varlığında CMV enfeksiyonu profilaksisi için mutlaka gansiklovir kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda CMV pozitif alıcılarda da profilaksi uygulanması önerilmektedir [21,22]. Ancak bu konuda henüz kesin bir görüş birliği yoktur. Özellikle erken dönemde başta aspergillozis ve nokardiozis olmak üzere fungal enfeksiyonlar açısından dikkatli olunması gerekmektedir [23]. Rejeksiyon kontrolü için uygulanan endomiyokardiyal biyopsi sonrasında sağ ventrikül perforasyonu, enfeksiyon, kateter ponksiyon yerinde hematoma, arteriyovenöz fistül, akciğer, tromboz gibi komplikasyonlar görülebilmektedir [24]. Klinik deneyimimizde 150'yi aşkın biyopsi sonrasında biyopsi ile ilişkili bir komplikasyon gözlemedik. Geç takip döneminde rejeksiyon ve enfeksiyöz komplikasyonlar gözlenmekle birlikte erken döneme göre bir azalma söz konusudur [25].

Ancak rejeksiyon kontrolü için çok önemli olan immunosupresif tedavinin bazı yan etkileri ortaya çıkmaya başlamıştır. Geç dönemde siklosporine bağlı kronik renal disfonksiyon oluşabildiği bilinmektedir. Olgularımızın 5'inde kreatinin yüksekliği gözlenmiş ve bunların dördünde dozun azaltılması gerekirken, bir olguda siklosporin yerine takrolimus geçilmiştir. Siklosporin tedavisi uygulanan olgularda hipertansiyon gözlenen bir diğer bulgudur [26]. Çalışmamızda hipertansiyon gelişen olgu sayısında bir artış tespit edilmiştir (7 olgu). Transplantasyon sonrası hipertansiyonda en sık kullanılan antihipertansif ilaçlar dihidropirin grubu kalsiyum kanal blokerleridir. Alternatif olarak ACE inhibitörleri ve beta blokerler kullanılabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olan bir olguda tüm olgularda yaklaşık 6. ayda antihiperlipidemik tedaviye başlanması gerekmektedir. Siklosporin ile etkileşimi en az olduğu için Pravastatin tercih edilmiştir. Osteoporozun önlenmesi amacıyla kemik dansitometri tetkiki yapılmakta ve osteoporozun şiddetine göre kalsiyum, D vitamini, kalsitonin, kalsitriol veya bisfosfonatlar kullanılmaktadır. Olgularımızda obeziteyi önlemeye yönelik sık kontroller ve diyet uygulaması yapılmaktadır. Immunosupresif tedavi rejeksiyon insidansını azaltarak uzun dönem sağ kalım oranını artırmakta, ancak bunun yanında malignite gelişme riskinde artış olmaktadır [27]. Bu olgularda özellikle kutanöz maligniteler ve lenfomalar daha sık gözlenir [28].

Günümüzde koroner arter vaskülopatisi kalp transplantasyonu sonrasında geç mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinin başında gelmektedir. ISHLT verilerine göre postoperatif 1. yıl sonunda %8 olan koroner arter vaskülopati oranı 5 yıl sonunda %21'e çıkmaktadır [26]. Donör yaş, etiolojide iskemik kardiyomyopati olması, hiperlipidemi ve

CMV enfeksiyonu koroner arter vaskülopatisi oluşumunu artırarak faktörler olarak kabul edilmektedir [29]. Klinik uygulamamızda transplant sonrasında da bir rutin koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi yapmaktayız. Intravasküler ultrasonografi ile ateroskleroz gelişimi erken olarak tanımlanabilmektedir. Kalsiyum kanal blokleri ve antilipidemik ilaçların kullanımı, CMV enfeksiyonlarının zamanında etkin tedavisi greft koroner arter hastalarının CMV enfeksiyonunu geciktirmede faydalı olabilirler.

Olgu sayımız az ve takip süresimizin henüz yeteri kadar uzun olmaması özellikle geç dönem komplikasyonları hakkında sağlıklı bir yorum yapmamızı engellemekle birlikte, daha spesifik ve etkin immünyüpresif ilaçların geliştirilmesi ve rejeksiyon takibinde etkili noninvaziv yöntemlerin de uygulanması ile hasta uyumunun ve konforunun artırılması, bunun yanında komplikasyon oranının azalması ve uzun dönem sağ kalım oranının yükseleceği ummaktayız.

Kaynaklar

1. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE, et al. Thirty years of cardiac transplantation at Stanford university. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:939-51.
2. Beyazid Ö, Balkanay M, Öztekin K, et al. The first successful heart transplantation in Turkey. *Koşuyolu Heart J* 1989;1:3-10.
3. Oto Ö, Açkel Ü, Hazan E, ve ark. Çocukluk çağında kalp ve akciğer transplantasyonu: "Ülkemizde ilk uygulama". *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998;26:446-8.
4. Küçükaksu S, Küçükkerem H, Tarcan O, ve ark. Kalp transplantasyonunda 2 yıllık TYH deneyimi. *Transplantasyon 2000 ONKDD II. Kongresi*, 25-29 Ekim 2000, İstanbul.
5. Krali K, Mansuroğlu D, Ömeroğlu SN, ve ark. Kalp Transplantasyonunda 12 Yıllık Koşuyolu Deneyimi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi* 2001;9:62-7.
6. Reitz BA, Bieber CP, Rancy AA, et al. Orthotopic heart and combined heart-lung transplantation with cyclosporine A immunosuppression. *Transplant Proc* 1981;13:393-6.
7. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:909-31.
8. 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.
9. Lower RR, Shumway NE. Studies on the orthotopic homotransplantation of the canine heart. *Surg Forum* 1960;11:18.
10. 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.
11. Dreyfus G, Jebara V, Mihaileanu S, Carpentier AF. Total orthotopic heart transplantation: An alternative to the standard technique. *Ann Thorac Surg* 1991;52:1181-4.
12. Blache C, Valenza M, Czer LSC, et al. Orthotopic heart transplantation with bicaval and pulmonary venous anastomoses. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1505-9.
13. Freimark D, Silverman JM, Aleksic I, et al. Atrial emptying with orthotopic heart transplantation using bicaval and pulmonary venous anastomoses: A magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:932-6.
14. 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.
15. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, et al. Pretransplantation risk factors for death after heart transplantation: A multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:549-62.
16. Chan MCY, Giannetti N, Kato T, et al. Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:709-17.
17. Herre JM, Barnhart GR, Llano A. Cardiac pacemakers in the transplanted heart: Short term with the biatrial anastomosis and unnecessary with the bicaval anastomosis. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:115-20.
18. 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, 1996:151-69.
19. Mansuroğlu D, Krali K, Güler M, ve ark. Kalp transplantasyonlarında red fenomeninin sitoimmunolojik monitörizasyon yöntemi ile izlenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi* 1998;6:369-78.
20. Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:731-5.
21. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, et al. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:1182.
22. Macdonald PS, Keogh AM, Marshman D, et al. A double-blind placebo-controlled trial of low-dose ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:32.
23. Hummel M, Thalmann U, Jautzke G, Staib F, Seibold M, Hetzer R. Fungal infections following heart transplantation. *Mycoses* 1992;35:23-34.
24. Cook DJ, Bishay ES, Yamani M. The use and misuse of immunologic monitoring after transplantation: Approaches that have proved useful. *Curr Opin Cardiol* 2000;15:104-7.
25. Gradek WQ, D'Amico C, Smith AL, Vega D, Book WM. Routine surveillance endomyocardial biopsy continues to detect significant rejection late after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:497-502.
26. 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.
27. 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.
28. Penn I. Cancers in cyclosporine-treated versus azathioprine-treated patients. *Transplant Proc* 1996;28:876.
29. Valentine HA. Role of CMV in transplant coronary artery disease and survival after heart transplantation. *Transplant Infect Dis* 1999;1(Suppl):25-30.