

Ortotopik Kalp Transplantasyonu Sonrasında Gelişen Komplikasyonlar

COMPLICATIONS AFTER ORTHOTOPIC HEART TRANSPLANTATION

İlhan Gölbasi, Cengiz Türkay, Harun Gülmez, Ozan Erbasan, Volkan Yurtman, *Aytil Belgi, *Mehmet Kabukcu, Atalay Mete, Ömer Bayezid

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Antalya
*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Antalya

Özet

Amaç: Kalp transplantasyonu, kalp yetmezliğinde rutin bir tedavi yöntemi olarak birçok merkez tarafından uygulanmaktadır. Ancak, bu merkezlerde uygulamalardaki farklılıklar nedeniyle transplantasyon sonrası değişik komplikasyon oranları bildirilmektedir. Bu yazımızda, kliniğimizde uygulanan ortotopik kalp transplantasyonu sonrası gelişen komplikasyonlarımızı gözden geçirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Ağustos 1998 ve Haziran 2002 tarihleri arasında toplam 8 hastaya ortotopik kalp transplantasyonu yapıldı. Hastalarımızın 7'si erkek, 1'i kadın olup, yaş ortalamaları 47 ± 10 yıl (30-60) idi. Etiyolojide hastalarımızın üçünde iskemik kardiyomyopati (%37), beşinde idiyopatik dilate kardiyomyopati (%63) mevcut idi. Tüm hastalarımızda üçlü immünsüpressif tedavi (siklosporin A, azatioprin ve prednizolon) uygulandı. Rejeksiyon takibinde endomiyokardiyal biyopsi (EMB) kullanıldı. Koroner allograft vaskülopati takibi için her yıl koroner anjiyografi yapıldı.

Bulgular: Transplantasyon sonrası iki hastada hipertansiyon, iki hastada diyabet ve bir hastada lenfoma gelişti. Rejeksiyon takibi için toplam 59 EMB yapıldı ve 34 biyopsi Grade (G) 0, 14 biyopsi GI, 8 biyopsi GII, 3 biyopsi GIII akut rejeksiyon bulguları saptandı. Bir hastamız geç dönemde fulminan hepatit nedeniyle kaybedildi.

Sonuç: Kalp transplantasyonu sonrası bir çok komplikasyon gelişmektedir. Bu komplikasyonlar etkili takip ve tedavi edildikleri takdirde, transplantasyon sonrası yaşam süresi ve kalitesinde önemli artış sağlanabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kalp transplantasyonu, endomiyokardiyal biyopsi, rejeksiyon, kardiyomyopati, immünsüpressif tedavi

Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2003;11:85-90

Summary

Background: Heart transplantation is performed as a routine treatment method for heart failure in many centers. However, various complication rates have been reported mainly due to differences in some aspects of practises in these centers. In the present study we reviewed the complications after orthotopic heart transplantation procedures performed in our clinic.

Methods: A total of 8 orthotopic heart transplantations were performed between August 1998, and June 2002. The mean age of the patients (7 male and 1 female) was 47 ± 10 years (ranged; 30 to 60 years). Two subgroups of patients were defined on the basis of etiology: first group included 3 patients with ischemic cardiomyopathy (37%), and the second, 5 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (63%). All patients received triple immunosuppressive treatment with cyclosporine A, azathioprine and prednisolone. Endomyocardial biopsy was used in follow-up of the rejection. Coronary angiography was performed for coronary allograft vasculopathy every year.

Results: Following transplantation, we observed hypertension in two patients, diabetes mellitus in two patients and lymphoma in one patients. A total of 59 endomyocardial biopsies were performed for rejection researches. We observed 34 Grade (0), 14 Grade (1), 8 Grade (2) and 3 Grade (4) biopsies with acute rejections. One patient died in the late period due to fulminant hepatitis.

Conclusions: A large variety of complications develop after cardiac transplantation. The effective evaluation and treatment of these complications might increase the survival and the life quality after cardiac transplantation.

Keywords: Heart transplantation, endomyocardial biopsy, rejection, cardiomyopathy, immunosuppressive therapy

Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2003;11:85-90

Giriş

Kalp transplantasyonu, son dönem kalp hastalığında etkili bir tedavi yöntemi olarak yerini almıştır. Transplantasyon uygulanmayan hastalarda medikal tedavi ile yıllık mortalite %30-40'dır [1,2]. Buna karşılık, kalp transplantasyonu sonrası

bir yıllık yaşama oranı %85 ve beş yıllık yaşama oranı ise %70-80 olup, transplantasyon ile yaşam süresindeki artışın yanı sıra kalitesi de artmıştır [1,3,4]. Kalp transplantasyonu, günümüzde rutin bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Ancak merkezler arasında hasta seçimi, uygulanan cerrahi teknik, immünsüpressif tedavi, rejeksiyon takibi gibi pek çok

Adres: Dr. İlhan Gölbasi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Antalya
e-mail: golbasi@med.akdeniz.edu.tr

konularda farklılıklar izlenmektedir. Buna bağlı, transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonlar ile ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmektedir [4,6]. Bu yazımızda, kliniğimizde uygulanan ortotopik kalp transplantasyonu sonrası gelişen komplikasyonlarımızı gözden geçirilmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde Ağustos 1998 – Haziran 2002 tarihleri arasında toplam 8 hastaya ortotopik kalp transplantasyonu yapıldı. Hastaların perioperatif enfeksiyon parametreleri, immünsüpresif tedavi protokolleri, rejeksiyon takipleri ve postoperatif komplikasyonları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalarımızın 7'si erkek, 1'i kadın olup, yaş ortalamaları 47 ± 10 yıl (30-60) idi (Tablo 1). Hastalarımızdan üçünde iskemik kardiyomiopati (KMP), beşinde dilate KMP mevcut idi. Hastalarımızın transplantasyon öncesi efor kapasiteleri New York Heart Assosiation (NYHA) klas IV idi.

Alıcı Seçimi

Uygun adaylar transplantasyon bekleme listesine kaydedilerek periyodik takipleri yapıldı. Yoğun bakımda inotrop desteği veya mekanik dolaşım desteği alan hastalar I. derece öncelikli olarak kabul edildi. Hastalarımızdan dördüne, yoğun bakım ünitesinde intraaortik balon pompası ve yoğun inotropik destek tedavisi alırken transplantasyon yapıldı.

Donörün Değerlendirilmesi

Beyin ölümü gerçekleşen ve aile tarafından organları bağışlanan donöre ait öz geçmişi ve ölüm nedenine ait anamnez alındı. Sistemik muayenesi, radyolojik, ekokardiyografik, elektrokardiyografik ve serolojik incelemeleri yapıldı. Kliniğimizde gerçekleştirilen transplantasyonların tamamında, donör kalbi hastanemiz reanimasyon ünitesinde beyin ölümü gelişen hastalardan sağlandı.

Verici ve Alıcı Uygunluğunun Saptanması

Donör vücut ağırlığı, alıcının ağırlığının %80-120'si arasında bulunması tercih edildi. ABO uyumlu ve lenfositik cross-match'i negatif olan uygun adaylar arasında yapılan seçimde öncelik, durumu acil olana verildi.

Cerrahi Teknik

Tüm hastalarımıza ortotopik biatriyal kalp transplantasyon tekniği uygulandı. Ortalama kros klemp süresi 89 ± 11 dak (75-110), kardiyopulmoner bypass süresi 123 ± 9 dak (115-135), kardiyak iskemi süresi 137 ± 15 dakika (110-145) olarak hesaplandı.

İmmünsüpresif Tedavi

Tüm hastalarımızda siklosporin A, azatioprin ve prednizolondan oluşan standart üçlü immünsüpresif tedavi uygulandı. Tavşan antitimosit globulin (RATG) ilk üç gün 2.5 mg/kg/gün dozunda IV infüzyon olarak uygulandı ve aynı doz gün aşırı toplam yedi kez tekrarlandı.

Siklosporin A, operasyondan önce $2-2.5$ mg/kg oral olarak başlandı, birinci günden itibaren $3-5$ mg/kg/gün dozunda devam edildi. Renal fonksiyonlar takip edilerek, birinci ay kan düzeyi $350-450$ ng/mL, 2-3. aylarda $250-350$ ng/mL, geç dönemde ise $200-250$ ng/mL arasında tutuldu. Azatioprin, operasyondan önce oral olarak 2 mg/kg dozunda başlandı ve takipte lökosit sayısı $5000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olacak şekilde $2-3$ mg/kg/gün dozunda devam edildi. Metilprednizolon, ilki anestezi indüksiyonunda ve ikincisi aortik kros klemp kaldırıldıktan sonra olmak üzere toplam iki kez 500 mg IV uygulandı. İlk gün sekiz saatte bir 125 mg IV, ikinci gün 1 mg/kg/gün dozunda PO iki doz olarak verildi. Takip eden 4-6 hafta içerisinde 0.2 mg/kg/gün idame dozuna kadar azaltıldı.

Rejeksiyon Takibi

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB) ile yapıldı. Birinci ay her hafta, ikinci ay iki haftada bir, 3-6. aylar arası ayda bir, daha sonra ise üç ayda bir uygulandı. Biyopsiler, skopi eşliğinde 8F

Tablo 1. Preoperatif demografik ve klinik verileri.

Hasta Cinsiyet	Yaş	Tamı	TPG (mmHg)	Klinik Durumu (UNOS)	Resipient CMV IgG	Donör CMV IgG
1. K	30	DKMP	14	II	-	-
2. E	51	İKMP	11	I	-	-
3. E	52	İKMP	12	II	+	-
4. E	60	İKMP	9	I	+	+
5. E	43	İKMP	15	I	+	+
6. E	42	DKMP	10	II	+	+
7. E	38	DKMP	13	II	+	+
8. E	45	DKMP	15	I	-	-

CMV IgG = sitomegalo virüs antikor; DKMP = dilate kardiyomiopati; İKMP = iskemik kardiyomiopati; TPG = transpulmoner gradiyent

Tablo 2. Enfeksiyon hastalıkları profilaksi protokolü.

İlaç ismi	İlk 3 gün	3-10 gün	1. yıl	2. yıl
Asiklovir	5x200 mg/gün	5x200 mg/gün	5x200 mg/gün	-
Mikostatin	2x100.000 Ü/gün	2x100.000 Ü/gün	2x100.000 Ü/gün	-
Trimetoprim - Sulfametaksazol	160/800 mg/gün	160/800 mg/gün	160/800 mg/gün	160/800 mg/gün

Tablo 3. İmmünesupressif tedavi protokolü.

İlaç ismi	İlk 3 gün	3-10 gün	1. yıl	2. yıl
RATG	2.5 mg/kg/gün	2.5 mg/kg/gün aşırı	-	-
Azatioprin	2 mg/kg/gün	2 mg/kg/gün	2 mg/kg/gün	0,8 mg/kg/gün
Siklosporin	3-5 mg/kg/gün	3-5 mg/kg/gün	2-2.5 mg/kg/gün	2-2.5 mg/kg/gün
Kan düzeyi	300-500 ng/mL	300-500 ng/mL	200-250 ng/mL	200-250 ng/mL
Prednizolon	1 mg/kg/gün	1 mg/kg/gün	0.2-1 mg/kg/gün	0.2 mg/kg/gün

RATG = rabbit antitimosit globulin

Tablo 4. Kalp transplantasyonu sonrası komplikasyonlar.

	Takip süresi (ay)	EMB	KA	Perioperatif takip (0-1 ay)	Erken takip (1-6 ay)	Geç takip (> 6 ay)	Mortalite
1	48	15	3:N	1 GII, 1 GI	2 GI, HT	-	-
2	42	13	3:N	2 GII	2 GI, 1 GIII, DM	-	-
3	31	12	2:N	1 GIII, 1 GII	2 GI OP, CMV	-	-
4	19	10	1:N	1 GII	2 GI, CMV, HT	OP, lenfoma	-
5	16	10	1:N	1 GIII, 1 GI, deliryum	2 GII, RY	OP	Hepatit C
6	15	9	1:N	1 GIII, RY	2 GI, DM, CMV, retinit	-	-
7	13	9	1:N	2 GI	CMV	-	-
8	2.5	3	-	1 G2	DM	-	-

CMV = sitomegalovirus enfeksiyonu; EMB = endomiyokardiyal biyopsi; G = grade; DM = diabetes mellitus; HT = hipertansiyon; KA = koroner anjiyografi; N = normal; OP = osteoporoz; RY = renal yetmezlik

biyotom kullanılarak sağ internal juguler ven yoluyla ile yapıldı. Her seansta 3-5 arasında değişen sayıda doku örnekleri alınarak %10'luk formol solüsyonu içinde fikse edildi. Doku takibi sonrasında parafin bloklar haline getirilip 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler hemotoksilen eozin, Mason tricrom, PAS, D-PAS, Van Gieson, B ve T hücreleri boyaları ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Rejeksiyonun değerlendirilmesinde International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) sınıflandırması kullanıldı. Orta (Grade II) ve şiddetli (Grade III) rejeksiyonda 1 g/gün dozunda üç gün süreyle puls IV metilprednizolon verildi. Dördüncü gün 1 mg/kg/gün metilprednizolon günde iki doz olarak PO başlanarak kademeli olarak idame dozuna kadar azaltıldı. Hafif rejeksiyonda (Grade I) oral metilprednizolon, idame dozundan 1 mg/kg/gün'e çıkarılarak kademeli olarak tekrar idame dozuna düşürüldü.

Kronik Rejeksiyon

Transplantasyon sonrası koroner allogreft vaskülopati (KAV) profilaksisi için asetil salisilik asit, silazapril ve provastatin kullanıldı. Koroner vaskülopati, her yıl yapılan koroner anjiyografiler ile takip edildi.

Enfeksiyon Takip ve Tedavisi

Hastaların yoğun bakım ve servis takipleri daha önceden yeterli temizliği sağlanmış izole odalarda yapıldı. Perioperatif dönemde santral yollar çekilinceye kadar Sefepim (Maxipim flk) 12 saat ara ile 1 g IV uygulandı. Pneumocystis carinii, Listeria monocytogenes, Toxoplasma gondii profilaksisinde trimetoprim-sulfametaksazol (Bactrim fort tb) günde tek doz PO uygulandı. Mantar enfeksiyonu profilaksisinde Nistatin süspansiyon (Mikostatin süsp) 12 saat ara ile 20 damla PO uygulandı. Herpes simplex profilaksisinde asiklovir kullanıldı.

Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu için ilk üç ay haftada bir, daha sonra ayda bir veya rejeksiyon saptanan dönemlerde periyodik olarak periferik kanda polimorf nüveli lökositlerde (PMNL) CMV pp65 antijeni bakıldı. Pozitif hücre sayısı > 100/2x10⁵ PMNL saptanan hastalarda klinik semptom aranmaksızın IV gansiklovir (5 mg/kg 2x1) tedavisine başlandı.

Osteoporoz Takip ve Profilaksisi

Osteoporoz, her yıl yapılan kemik dansitesi ölçümleri ile takip edildi. Osteoporoz profilaksisinde kalsiyum ve vitamin D kullanıldı.

Bulgular

Perioperatif Dönem (0-1 ay)

Hastaların transplantasyon sonrası ortalama takip süreleri 23 ± 15 ay (1-48) idi. Hastaların hiçbirisinde cerrahi komplikasyon gelişmedi. Postoperatif erken dönemde üç hastamızda inotropik desteğe ihtiyaç duyuldu. Bu dönemde hiçbir hastada geçici pacemaker gereksinimi olmadı. Yedi hasta erken dönemde (6-8 saat), bir hasta 16 saat sonra ekstübe edildi. Postoperatif ikinci günde bir hastamızda deliryum gelişti ve 3 gün haloperidol (10 mg/gün) tedavisini takiben düzeldi. Bir hastamızda postoperatif 4. günde bradikardi gelişti ve geçici kalp pili kullanıldı, takipte kalıcı pil gereksinimi olmadı. Bir hastamızda 15. günde hafif renal yetmezlik gelişti ve siklosporin dozunun azaltılması ile düzeldi. Bu dönemde EMB'lerde 4 GI, 5 GII, 3 GIII rejeksiyon atakları saptandı (Tablo 4). Orta (GII) ve ciddi (GIII) rejeksiyonlarda üç gün süreyle 1 g/gün IV dozunda puls metilprednizolon verildi. Dördüncü gün oral 1 mg/kg/gün dozundan kademeli olarak idame dozuna düşüldü. Yalnızca ciddi rejeksiyon saptanan bir hastada steroid ile birlikte RATG tedavisi uygulandı ve on gün

sonra yapılan biyopside hafif rejeksiyon bulguları saptandı.

Erken Takip ve Geç Dönem Komplikasyonları

Bu dönemde EMB'de 10 GI, 2 GII rejeksiyon atağı saptandı. Dört hastada CMV reaktivasyonu gelişti ve gansiklovir tedavisi başlandı. Bir hasta, CMV enfeksiyonu gansiklovir ile kontrol altına alınmadığı için foscarnet ve immunglobulin ile tedavi edildi (postoperatif 8. ayda). Bu tedaviyi takiben 2 ay sonra CMV retinitise bağlı sağ gözde 7/10 oranında görme kaybı gelişti. Tedavide asiklovire ilave olarak, 1 mg/kg oral steroid ve sağ göze depo steroid injeksiyonu uygulandı. İki ay sonra 4/10 oranında görme kaybı olduğu saptandı. Bu hastada transplantasyondan 6 ay sonra kandidiyozise bağlı pansinüzit gelişti. Endoskopik sinüs drenajı yapıldı ve 15 gün amfoterisin B tedavisi uygulandı. Aynı hastaya 18. ayda ciddi bradikardi - taşikardi atakları nedeniyle geçici pace-maker yerleştirildi ve EMB'de orta derecede rejeksiyon saptandı. Rejeksiyon tedavisini takiben ritim probleminde düzelme izlenmedi ve kalıcı pace-maker yerleştirildi. Bir hastada 10 ay sonra yapılan karaciğer ultrasonografisinde iki adet 3 cm çapında lezyon saptandı. Etken ajan olarak aspergilloma saptandı ve amfoterisin B ile tedavi edildi. Bir hastada postoperatif 2. ayda akut böbrek yetmezliği gelişti ve siklosporin dozunda azalma ile düzelme sağlandı. Aynı hastada transplantasyondan 14 ay sonra intraabdominal abse gelişti ve cerrahi drenajı sağlandı. Etken ajan olarak aspergilloma saptandı ve amfoterisin B ile tedavi edildi. Bu hasta transplantasyondan 18 ay sonra gelişen fulminan hepatit C nedeniyle kaybedildi. Azatioprin kullanımına bağlı üç hastamızda transplantasyondan sonraki 5, 11 ve 14. aylarda lökopeni gelişti. İki hastamızda lökosit sayısı 1000/mm³ altına düşmesi nedeniyle "Neupogen" kullanıldı. Tedavinin 7. ve 9. gününde lökosit sayıları normale döndü. Lökopeni gelişen hastalarımızda, azatioprin kesilerek mikofenolat mofetile (CellCept 2 x 1 g/gün) geçildi. İki hastamızda postoperatif 1. ve 3. aylarda diabetes mellitus gelişti ve insülin tedavisine başlandı. İki hastamızda 6-12. aylarda hipertansiyon saptandı, silazapril ve diltiazem başlandı. Yedi hastamıza 12 koroner anjiyografi yapıldı, koroner arterler ve ventrikül fonksiyonları normal olarak değerlendirildi. Eş zamanlı yapılan transtorasik ekokardiyografileri de normal olarak değerlendirildi.

Üç hastada osteoporoz saptandı, birisinde transplantasyondan sonraki 8. ayda, diğerinde ise 11. ayda vertebra fraktürü gelişti. Bir hastada transplantasyonu takiben 20. ayda retroperitoneal diffüz büyük B hücreli lenfoma saptandı. Tedavide, immünsüpressiflerin dozu azaltıldı, gansiklovir ve ilk kür kemoterapi (CHOP protokolü) uygulandı. Kemoterapinin 6 kür tamamlanması planlanmaktadır.

Tartışma

Christiaan Barnard [6] tarafından 1967 yılında ilk kalp transplantasyonunun gerçekleştirilmesini takiben, pek çok ülkede kalp transplantasyonu yapılmaya başlanmıştır. Bu dönemde, 1967-1973 yılları arasında yapılan transplantasyonları takiben bir yıllık yaşama oranı %30, iki yıllık yaşama oranı %20 olmuştur. Bu olumsuz sonuçlara bağlı transplantasyona ilgi kaybolmuştur. Siklosporin A'nın 1983 yılında kullanıma sokulması ile kalp transplantasyonu sonrası yaşama oranında önemli artış sağlanmıştır. Kalp

transplantasyonu, günümüzde üçlü immünosüpresif tedaviler ile son dönem kalp hastalığının tedavisinde rutin uygulanabilir hale gelmiştir. Kalp transplantasyonu 90'lı yıllarda gelişimini büyük ölçüde tamamladığı için, deneyimli merkez sonuçları benzerlik göstermektedir [1].

Transplantasyon sonrası yaşama oranında en önemli faktörlerin başında hasta seçimi gelmektedir. Hasta seçiminde ise yaş halen tartışma konusu olup, üst sınırı 55 kabul edilmekle birlikte kesin fikir birliği oluşmamıştır. Yaşlı hastalarda transplantasyon sonuçlarının başarılı olmasına rağmen, donör sayısındaki yetersizliğe bağlı etik tartışma konusu olmaktadır [3]. Bizim hastalarımızdan yalnızca biri 60 yaşında olup, entübe olarak yoğun bakımda inotropik tedavi ve intraaortik balon pompası desteği alırken transplantasyon yapıldı. Yaş konusundaki genel yaklaşımımız, acil durumlar dışında genç hastalara öncelik verilmesi yönündedir.

Kalp transplantasyonunda hasta seçimi, miyokard koruması, cerrahi teknik, immünsüpresif tedavi ve postoperatif takip konularında önemli gelişmelere bağlı olarak özellikle peroperatif komplikasyonlarda önemli azalmalar sağlanmıştır. Kalp transplantasyonunu takiben erken dönemde genel olarak kanama, sağ kalp yetmezliği, biventriküler yetmezlik, hiperakut rejeksiyon, ritim bozuklukları, deliryum gibi komplikasyonlar görülebilmektedir [7]. Hiperakut rejeksiyon transplantasyon sırasında veya hemen sonrasında görülen ölümcül bir komplikasyon olup, alıcıda donör dokusuna karşı anti-HLA antikorlarının bulunmasına bağlı gelişir. Bizim bir hastamız transplantasyon için operasyon odasına alındıktan hemen sonra lenfosit cross-match'in ciddi pozitif olduğu saptandı ve transplantasyondan vazgeçildi. Bu nedenle transplantasyon öncesi mutlaka hastalara lenfosit cross-match yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Perioperatif dönemde bir hastada deliryum, bir hastada pacemaker gerektiren bradikardi ve bir hastada hafif renal yetmezlik bulguları gelişti. Takiplerimizde deliryum haloperidol tedavisiyle, renal disfonksiyon ise siklosporin dozunun azaltılmasıyla düzeldi. Transplantasyon sonrası ilk 6 aylık sürede akut rejeksiyon ve enfeksiyonlar en sık görülen komplikasyonları oluşturmaktadır. Akut rejeksiyon atağı ilk bir yıl içerisinde hastaların %40'ında bir kez, %23'ünde ise birden fazla gelişmektedir ve çoğu asemptomatiktir. Genel olarak rejeksiyon atakları puls stroid tedavisine %80 oranında iyi yanıt verirler [8]. Bizim hastalarımızın tamamında ilk bir yıl içerisinde hafif veya orta derecede semptomsuz rejeksiyon atakları izlendi. Hafif rejeksiyonlarda (Grade I), oral metilprednizolon dozu artırıldı ve kademeli olarak tekrar azaltıldı. Orta (Grade II) ve şiddetli (Grade III) rejeksiyonlarda ise üç gün süreyle puls metilprednizolon verildi. Yalnızca tedaviye dirençli bir olguda RATG kullanıldı.

Rejeksiyon atakların ilk haftalarda daha sık görülmesi ve ciddi seyretmesi nedeniyle, transplantasyonu takiben 7-14 gün üçlü immünsüpresif tedaviye RATG, OKT3 gibi sitolitik ajanlar da eklenebilmektedir. Buna bağlı erken dönemde rejeksiyon ataklarında azalma sağlanırken, enfeksiyon ve lenfoproliferatif hastalık riski de artmaktadır. Hastalarımızın tamamında sitolitik tedavi uygulandı ve 60 yaşındaki bir hastamızda 20. ayda lenfoma gelişti. Biz bu konuda, erken dönemde akut rejeksiyon ataklarının çok sık ve ciddi seyretmesi nedeniyle bu ajanların kullanılmasının gerekli olduğu düşünmekteyiz. Ancak yaş ile malignite riskinin artması nedeniyle, 50 yaş

üzerindeki hastalarda sitolitik tedavinin kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz.

Günümüzde, rejeksiyon takibinde halen en güvenilir yöntem olarak endomiyokardiyal biyopsi kabul edilmektedir. Endomiyokardiyal biyopsinin invaziv ve pahalı olması nedeniyle sitomünolojik, biyokimyasal, elektrokardiyografik, ekokardiyografik, radyonüklit gibi pek çok non-invaziv metodlar akut rejeksiyon tespitinde kullanılmaları araştırılmıştır [9,14]. Fakat, şimdiye kadar araştırılan non-invaziv yöntemlerin hiçbirisinin akut rejeksiyon tanısında EMB'nin yerine kullanılabilecek duyarlılığa sahip olmadığı görülmüştür. Endomiyokardiyal biyopsiye bağlı en sık triküspid kapak komponentlerinde yaralanmalar olmak üzere, sağ ventrikül perforasyonu, pnömotoraks gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bizim klinik uygulamamızda rejeksiyon takibinde EMB kullanılmakta olup, herhangi bir komplikasyon görülmemiştir.

Enfeksiyon hastalıkları, kalp transplantasyonu sonrasında önemli mortalite ve morbidite nedenleridir. Transplantasyon sonrası enfeksiyon gelişme riskini esas olarak hastanın karşılaştığı potansiyel patojenler (epidemiolojik karşılaşma) ve immünsüpresyon düzeyi belirlemektedir. Kalp transplantasyonu yapılan hastaların yaklaşık %40'ında ilk yıl içinde bir veya daha fazla enfeksiyon hastalığı görülebilmektedir. Kalp transplantasyonunu takiben en fazla ilk 6 aylık dönemde olmak üzere, bakteriyel (%43), viral (%37), fungal (%13), protozon (%5) enfeksiyonları gelişmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar en sık postoperatif ilk 1. ay içinde viral, fungal ve paraziter hastalıklar ise en sık 1-3. aylar arasında görülmektedir. Enfeksiyonların en sık görüldüğü alanlar akciğerler (%28), gastrointestinal sistem (%17), üriner sistem (%12), cilt (%8) ve cerrahi alan (%7) olarak belirlenmiştir. Sitomegalovirüs enfeksiyonu transplantasyon sonrası oldukça sık görülmekte ve önemli bir morbidite nedeni olmaktadır. Bu nedenle, seronegatif alıcı ve seropozitif verici varlığında profilaksisde gansiklovir kullanılmaktadır [15]. Beş hastamızda transplantasyon sonrası CMV antijenemisi saptandı ve gansiklovir ile tedavi edildiler. Gansiklovire dirençli CMV antijenemisi gelişen bir hasta ise foscarnet ve immunglobulin ile tedavi edildi. Bu hastada tedaviden 2 ay sonra CMV'ye bağlı retinitis gelişti. Dört hastamızda mantar enfeksiyonuna bağlı ağız mukozası, sinüsler, karaciğer ve retroperiton tutulumları izlendi. Etken ajan olarak bir hastada candidiasis ve diğerlerinde aspergillus saptandı. Bir hastamız ise transplantasyondan 18 ay sonra gelişen fulminan hepatit C enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi.

Kalp transplantasyonunu takiben 6. aydan itibaren, enfeksiyon ve rejeksiyon ataklarında azalma, koroner allogreft vaskülopati, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, osteoporoz ve malignensi gibi komplikasyonlarda artış izlenmektedir. Bu komplikasyonların, genel olarak immünsüpresif ilaçların kendine özgü özellikleri sonucunda, ya da bu ilaçların aşırı veya yetersiz dozlarda kullanılması ile ortaya çıktığı görülmüştür [3-5].

Transplantasyon sonrası koroner allogreft vaskülopati, kronik obliteratif bir hastalık olup, kalp transplantasyonu sonrası ölümlerin önemli nedenlerinden birini oluşturmaktadır. İmmünsüpresif ve ateroskleroza önleyici tedavilerdeki gelişmelere rağmen, görülme oranında anlamlı azalma sağlanamamıştır. Çok merkezli bir çalışmada, KAV'nin

anjyografik olarak görülme oranı, transplantasyondan üç yıl sonra %45, beş yıl sonra %50, yedi yıl sonra ise %90'dır [16-18]. Koroner allogreft vaskülopati'yi önlemek amacıyla profilaksisde statinler, salisilik asit, ACE inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokörleri gibi çok çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bizim hastalarımıza ise profilaksi amacıyla, asetil salisilik asit, silazapril ve pravastatin verilmektedir. Kliniğimizde KAV takibi yıllık koroner anjiyografiler ile yapılmakta olup, üç yıl içerisinde yapılan koroner anjiyografilerde koroner arterler normal olarak değerlendirildi. Böbrek yetmezliği, sıklıkla siklosporin kullanımı bağlı olarak gelişmekte olup, kullanım dozu ve süresiyle ilişki göstermektedir. Renal fonksiyonlardaki gerileme ilk altı hafta içerisinde meydana gelir ve bir yıl sonra plato yapar. İlk 6 ay sonunda kreatinin klirensinde 1/3'ünden fazla azalma olmaktadır [19]. ISHLT verilerine göre transplantasyondan 1 yıl sonra hastaların %20'sinde, 4 yıl sonra %24'ünde renal disfonksiyon saptanmaktadır. Transplantasyondan 4 yıl sonra hastaların %2'sinde, 10 yıl sonra %15-20'sinde hemodiyalize ihtiyaç duyulan son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir [20]. Hastalarımızdan ikisinde, birisi postoperatif 15. günde ve diğeri 2. ayda olmak üzere akut böbrek yetmezliği gelişti. Her iki hastada siklosporin dozunun azaltılması ile düzelmeye sağlandı.

Transplantasyondan sonraki 12. aya kadar hastaların %80'ninden fazlasında tedavi gerektiren hipertansiyon gelişmektedir. Hipertansiyon etiolojisinden, siklosporine bağlı renal fonksiyonlardaki bozulmalar başta olmak üzere, plazma volümündeki artış, sempatik tonus artışı, steroid tedavisi, endotelin düzeyindeki artış ve renin anjiyotensin sistem aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve beta blokerler kullanılmaktadır [21]. İki hastalarımızda postoperatif 6. - 12. aylarda hipertansiyon saptandı, tedavide silazapril ve diltiazem tercih edildi.

Transplantasyon sonrasında osteoporoz gelişimi sık görülen problemlerden birisini teşkil etmektedir. Etiyolojide transplantasyon öncesi diyetdeki kalsiyum yetersizliği, diüretik kullanımı, prerenal azotemi, hepatik konjesyon ve hipogonadizm gibi pek çok predispozan faktör sorumlu tutulmaktadır. Transplantasyon sonrası kullanılan steroid, siklosporin, takrolimus, azatioprin, rapamisin gibi ajanlar da kemik ve mineral metabolizması üzerine negatif etki gösterirler. Bu ajanlar arasında steroidler en fazla etkili olup, intestinal kalsiyum emilimini azaltırlar ve üriner kalsiyum atılımını ise artırır. Steroidler direk kemik yapısında da etkili olup, kemik yıkımını artırır, yapımını azaltırlar [22]. Kemik dansitesindeki azalma en fazla ilk 6. ay içinde gerçekleşmektedir. Bu dönemde vertebra fraktürü gelişme insidansı %18-50 oranında olup, erken önleyici tetbirlerin alınması büyük öneme sahiptir. Ayrıca hastaların yıllık kemik dansitesi takipleri büyük öneme sahiptir [23]. Hastalarımızın kemik dansitelerinin değerlendirilmesinde, ikisinde osteoporoz saptandı. Hastaların birisinde postoperatif 11. ayda osteoporozla bağlı vertebra fraktürü gelişti. Bu komplikasyon sonrası hastalarımızın tamamına osteoporoz profilaksisi başlandı.

Transplantasyon sonrası %4-20 oranında diabetes mellitus gelişmektedir. Steroid tedavisi ile birlikte siklosporin ve takrolimus kullanımı diyabetojenik etki göstermektedir.

Steroid kullanımına bağlı hücre içine glukoz alımı, insilün reseptör hassasiyeti ve insilün üretimi bozulur. Hastalar sıklıkla insilün tedavisine ihtiyaç gösterirler [24]. İki hastamızda transplantasyon sonrası erken dönemde insilün tedavisi gerektiren diyabet gelişti.

Kalp transplantasyonu sonrası malignite gelişimi normal popülasyona göre daha sık olup, özellikle yaşlı alıcılar önemli risk teşkil etmektedir. Transplantasyon sonrası premalign ve malign cilt tümörleri en sık görülür. Cilt tümörleri dışındaki maligniteleri ise en sık lenfoproliferatif hastalıklar oluşturmaktadır. Ayrıca, akciğer kanserleri, vulva kansinmaları, kolon kansinmaları, yönünden de dikkatli olunmalıdır [7,25]. En yaşlı hastamızda (60 yaş) transplantasyonu takiben 20. ayda gastrointestinal lenfoma saptandı. Bu hastamızda Epstein-Barr IgG (+)'liği mevcuttu. Tedavide immünsüpresif tedavi dozu azaltıldı, gansiklovir ve kemoterapi uygulandı.

Kalp transplantasyonu sonrası gelişen komplikasyonlar konusunda deneyimimizin çok az olması nedeniyle görüş bildirmek güçtür. Ancak mevcut literatürler ve sınırlı tecrübemizin sentezine dayanarak, komplikasyonlara yönelik erken tanı ve tedavi yöntemleri ile başarılı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Keck BM, Bennett LE, Rosendale J, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: A report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clin Transpl* 1999;35-49.
2. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Eleneth official report-1994. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:561-70.
3. Van Trigt P, Davis RD, Shaeffer GS, et al. Survival benefits of heart and lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996;223:576-84.
4. 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.
5. Yamani MH, Starling RC. Long-term medical complications of heart transplantation: information for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2000;67:673-80.
6. 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.
7. Rayburn BK. Other long-term complications. In: Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC, eds. *Heart Transplantation*. New York: Churchill Livingstone, 2002;666-702.
8. Miller LW. Treatment of cardiac allograft rejection with intravenous corticosteroids. *J Heart Lung Transplant* 1990;9:2283.
9. Kniepeiss D, Iberer F, Grasser B, Schaffellner S, Schreier G, Tscheliessnigg KH. Noninvasive cardiac allograft monitoring. *Transplant Proc* 2001;33:2456-7.
10. Warnecke H, Schuler S, Goetze HJ, et al. Noninvasive monitoring of cardiac allograft rejection by intramyocardial electrogram recordings. *Circulation* 1986;74:72-6.
11. Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K, et al. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:405-12.
12. Wijngaard PL, Doornewaard H, Meulen A, et al. Cytoimmunologic monitoring as an adjunct in monitoring rejection after heart transplantation: Results of a 6-year follow-up in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:869-75.
13. Winters GL. The challenge of endomyocardial biopsy interpretation in assessing cardiac allograft rejection. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:146-52.
14. Mansuroğlu D, Kırallı K, Güler M, ve ark. Kalp transplantasyonlarında red fenomeninin sitoimmünolojik monitörizasyon yöntemi ile izlenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1998;6:369-78.
15. Anne MK, Sharon AH, Patricia G. Surveillance and treatment of posttransplant infections. In: Smith JA, McCarthy PM, Sarris GE, Stinson EB, Reitz BA, eds. *The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation*, New York: Futura Publishing Company, 1996;127-45.
16. Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, Stapleton DD. Cardiac allograft vasculopathy: Current concepts. *Am Heart J* 1995;129:791-9.
17. Marti VV, Romeo I, Aymat R, et al. Coronary endothelial dysfunction as a predictor of intimal thickening in the long term after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1174-80.
18. Julius BK, Attenhofer Jost CH, Sutsch G, et al. Incidence, progression and functional significance of cardiac allograft vasculopathy after heart transplantation. *Transplantation* 2000;15:847-53.
19. Herlitz H, Lindelow B. Renal failure following cardiac transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:311-4.
20. Goldstein DJ, Zuech N, Sehgal V, et al. Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: Incidence and progression. *Transplantation* 1997;63:664-8.
21. Farge D, Julien J, Amrein C, et al. Effect of systemic hypertension on renal function and left ventricular hypertrophy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1102-3.
22. Braith RW, Howard C, Fricker FJ, et al. Glucocorticoid-induced osteopenia in adolescent heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:840-5.
23. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: A prospective study. *Osteoporos Int* 2001;12:112-6.
24. Nieuwenhuis MG, Kirkels JH. Predictability and other aspects of post-transplant diabetes mellitus in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:703-8.
25. Robin J, Ninet J, Trone F, Bonnefoy E, Neitdecker J, Boissonat P. Long term results of heart transplantation deteriorate more rapidly in patients over 60 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:259-63.