

# Kalp Transplantasyonu Sonrası Görülebilecek Komplikasyonlara Yaklaşım: Lozan Deneyimi

MANAGEMENT OF THE COMPLICATIONS AFTER HEART TRANSPLANTATION: LAUSANNE EXPERIENCE

İkan KARPUZ, Charles SEYDOUX, Hossein SADEGHI, dan KARPUZ, Jean-Jacques GOY

Division de Cardiologie, Service de Chirurgie Cardio-Vasculaire and Institut de Pathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lozan, İsviçre

## ÖZET

Kalp transplantasyonu yapılmış hastaların prognozu özellikle siklosporin'in kullanım alanına girmesi ile daha iyi gitmesine rağmen transplantasyon sonrası komplikasyonların görülme oranı halen yüksek olup, bu durum özel bir bakım gerektirmektedir. Bu yazımızda, Lozan'da kalp transplantasyonu deneyimimiz gözden geçirilmiş  $\hat{ı}$  rejeksiyon, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, metabolik bozukluklar, kanser, iletim bozuklukları ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar detaylı olarak ele alınmıştır. Transplantasyonlu hastalarda bu komplikasyonlardan bazılarının çözümü için özellikle kardiyolog ve cerrahın işbirliği büyük önem taşımaktadır.

Nahtar Kelimeler: Kalp transplantasyonu, Komplikasyon

Türk Klin Kardiyoloji 1996, 9:89-95

## SUMMARY

Despite the improvement in prognosis of heart transplant patients after cyclosporine therapy, the incidence of complications remains high and their management call for a particular care. In this article, we review our experience on heart transplantation in Lausanne and report the complications in detail such as rejection, coronary artery disease, hypertension, renal failure, metabolic disorders, cancer, conduction problems and infection. Cooperation of the medical team, especially cardiologist and surgeon, is very important to resolve some problems in heart transplant patients.

Key Words: Heart transplantation, Complication

Türk Klin J Cardiol 1996, 9:89-95

Kalp transplantasyonu (KT) kardiyomyopatilerde ve son safhadaki kalp hastalıklarında etkin bir tedavi yöntemidir. KT sonrasında gelişebilecek komplikasyonların teşhis ve tedavi yöntemlerinde sağlanan ilerlemeler KT'lu hastaların yaşam beklentisini önemli derecede arttırmıştır: New York Heart Association sınıflamasına göre IV. sınıfta olan bir hastanın 1 yıllık yaşam beklentisi sadece %50 iken (1), günümüzde KT'lu hastalarda bu rakam 1 yıl için %90, 2 yıl için %85, 5 yıl için %68, 10 yıl için ise %56 civarındadır (2). KT'lu hastaların takip edildikleri merkezin ve hekimlerin rolü prognozda çok önemli bir yer tutmaktadır (3). Kardiyoloji, kalp cerrahisi, patoloji ve diğer dallar arasında kurulan düzenli bir ilişki hastanın iyi bir şekilde takibini (rejeksiyonun saptanması, tedavinin düzenlenmesi gibi) sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı

Geliş Tarihi: 15.12.1995

Yazışma Adresi: Dr. Hakan Karpuz  
13, rue de la Ferme 1205  
Genevre, İSVİÇRE

Türk Klin J Cardiol 1996, 9

KT sonrası görülebilecek komplikasyonları ve bu komplikasyonlara yönelik tedavi yaklaşımlarını, Lozan deneyimi (1987-1994 yılları arasında, altmışdokuz KT'lu hasta) ile beraber diğer merkezlerin çalışmalarına da dayanarak değerlendirmektedir.

## Rejeksiyon

KT sonrası akut rejeksiyonun teşhisinde endomiyokard biyopsisi (EB) sık olarak kullanılmaktadır. Akut rejeksiyon sırasında histolojik değişikliklerin, klinik semptom ve bulgulardan daha önce ortaya çıkması nedeni ile düzenli aralıklarla EB yapmak gerekmektedir (4). EB için genellikle internal jüğüler ven kullanılmasına rağmen merkezimizde, ponksiyonu daha kolay olduğu için femoral arter (özellikle sağ) tercih edilmektedir. Bu yaklaşım ile yapılan 1427 EB'de sadece 6 kez lokal cerrahi tedavi gerektiren komplikasyonlar oluşmuştur: bunlardan beşi arteryo-venöz fistül ve bir krural sinir zedelenmesidir.

EB'de "International Society for Heart Transplantation (ISHLT)"un önerdiği sınıflama kullanılmaktadır

89

(5). Ayrıca EB'lerdeki zaman aralıkları, diğer merkezlerde de sık olarak benimsenen şu şemaya uygun olarak düzenlenmektedir: KT'dan sonraki ilk 2 ay içerisinde her hafta, 3. ve 4. aylarda iki haftada bir, 5. ve 6. aylarda üç haftada bir, 7. ve 12. aylar arası her ay ve 1. yıldan sonra yılda 1-2 kez (6).

Siklosporin tedavisi alanına girmesi ile rejeksiyonların sıklığı ve şiddeti önemli derecede azalmıştır (7,8). İmmünosupresyon tedavisi başlangıçta siklosporin (2-4 mg/kg/gün), azatiyoprin (2 mg/kg/gün, lökopeni yok ise) ve kortikoidlerden oluşmaktadır (9). Lozan'da, birçok merkezde olduğu gibi özellikle kortikoterapi 6-12 ay sonra durdurulmaktadır. İmmünosupresyon tedavisini basitleştirmeye yönelik olan bu eğilimin zararsız olduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır (10-12). Ayrıca uzun süreli kortikoterapinin enfeksiyon, hipertansiyon ve diyabet riskini arttırdığı, birtakım metabolizma bozukluklarına (fosfor, kalsiyum, lipid) yol açtığı bilinmektedir (13,14). Kortikoterapinin transplante kalpte koroner hastalığı gelişmesinde rol oynayabileceği de belirtilmiştir (15). Buna karşın kortikoterapinin durdurulmasının genel olarak mortalite üzerinde herhangi bir etkisi olduğu ispatlanamamıştır (16). Aynı şekilde KT sonrası erken dönemde kortikoterapinin terkedilmesinin ne derece faydalı olduğu konusu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Merkezimizde hastalar KT'dan sonra kortikoterapiden düzenli bir şekilde çıkarılmaktadır: başlangıçta 1 mg/kg/gün olan bu doz, rejeksiyon göstermeyen her EB'den sonra azaltılmakta ve hasta 1. yılın sonunda sadece siklosporin + azatiyoprin tedavisi altında bulunmaktadır. Bu tedavi şeması uygulanan hastalarımızın EB sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Elimizdeki sonuçlara dayanarak 3 yıldan sonra EB'lerin sistematik olarak değil, sadece klinik açıdan rejeksiyon şüphesi olduğu zaman yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Merkezimizde akut bir rejeksiyon söz konusu olduğu takdirde beş gün süre ile siklosporin dozu %30 oranında arttırılmakta ve hasta kortikoterapi altında değil ise yine beş gün süre ile kortikoid (prednizon, 5 mg/gün) verilmektedir.

**Tablo 1.** 1987-94 yılları arasında merkezimizdeki kardiyak transplantasyonlu hastalarda gerçekleştirilen 1427 endomiyokard biyopsisinin transplantasyon sonrasında geçen zamana göre sonuçları.

Zaman	grad 0-I-II(%)	grad> IIIa (%)
0-12 ay	918(%90.4)	97(%9.6)
1-3 yıl	273(%94.1)	17(%5.6)
>3yıl	120(%98.4)	2(%1.6)
Toplam	1311(%91,9)	116(%8,1)

Not: Rejeksiyon gradları için "International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)" önerdiği sınıflama kullanılmıştır.

## Koroner Hastalığı

Transplante edilen kalbin koroner hastalığı (KH) KT'lu hastaların yaşam beklentisini en fazla etkileyen faktörlerden biridir (17,18). Anjiyografik incelemelerde KH, KT'dan 3 yıl sonra %45, 5 yıl sonra %50, 7 yıl sonra ise %90 oranında görülmektedir (19).

Patogenezi tam aydınlatılmamış olmasına rağmen birçok çalışma, değişik faktörlerin transplante kalpteki KH'dan sorumlu olabileceğini ortaya koymuştur. Bu faktörlerin başlıcaları, "verici'nin ileri yaşı (20), "verici'nin kadın "alıcı'nın erkek olması (21), şişmanlık ve hiperlipidemi (22-24), iskeletin uzun sürmesi (20), trombosit hiperagregabilitesi (25), HLA antijenleri (sınıf II) ve T lenfositlerinin birikmesidir (26,27). Ayrıca vasküler rejeksiyonun (28,29) ve sitomegalovirüs enfeksiyonunun da (30,31) KH'dan sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Görüldüğü gibi KH tek bir faktör ile açıklayabilmek oldukça güçtür. Son senelerdede siklosporinin bile, lipoprotein metabolizmasına olan dolaylı etkisinin (32) veya köpeklerde ortaya konan "endotelium bağımlı gevşetici faktörü" (EDRF, endotelium dépendant relaxing factor) doğrudan inhibe etmesinin KH'ta rolü olabileceğinden ; bahsedilmiştir (33). Yaygın bir şekilde koroner arterleri tutan bu vaskülopatinin diğer bir ilginç yanı, transplante edilen kalpte sadece dikişlerin konulduğu yere kadar uzanmış olması (34) ve yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da görülmesidir (35).

KT'lu hastalarda, tam veya kısmi sinir denervasyonu. nundan dolayı genellikle angor görülmemesi KH'in erken olarak saptanmasını oldukça zorlaştırmaktadır. Ayrıca ileri derecede KH'na rağmen anjiyografinin normal olabilmesi (36) bu komplikasyonun invazif olmayan yöntemler veya klasik anjiyografi ile erken teşhisini daha da zorlaştırmaktadır (37,38). Yakın zamanlarda gerçekleştirilen çalışmalar, özellikle endotel kalınlaşmasını erken dönemlerde gösterebilen bir yöntem olan "koroner içi ultrason'un değerini ortaya koymuştur (39,40). Ayrıca, rutin olarak kullanılsa da anjiyoskopinin bazı durumlarda faydalı olabileceği belirtilmektedir (39). İnvazif olmayan yöntemlerin ise (eforlu egzersiz testi, talyum 201 gibi) KH erken saptamada yeterli derecede hassas olmadıkları bilinmektedir (41,42). Diğer merkezlerde olduğu gibi, merkezimizde de stres ekokardiografi bu konuda umut verici bir yöntem olarak görülmektedir.

Bugüne kadar yapılan hiçbir çalışma, tıbbi tedavinin kesin olarak KT'lu hastalarda KH ortaya çıkmasını ve ilerlemesini önleyebileceğini ortaya koyamamıştır. Sadece Schroeder ve ark. (43), çalışmalarının ön sonuçlarında diltiazem'in KH'da etkili olabileceğini göstermiştir.

Hasta sayısının daha fazla ve takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalar bu konuda daha kesin sonuçlar verecektir.

Lozan'daki KT'lu hastalarımızda anjiyografi ile KH ilme oranı 1 yılda %9, 2 yılda ise %15'tir. Ani ölüm sonuçlanan 2 vakada yapılan otopsilerin birinde sol arter, diğerinde ise sirkumfleks arteri tıkalı bulun-  
ştur. KH'da koroner lezyonlar anjiyoplasti için alabilecek bir damarda ise bu tedavi yöntemi dene-  
tilir (44). Serimizdeki bir hastada 3 kez anjiyoplasti  
ulanmış olup, son uygulamada sağ koroner arterin  
îdi derecede açılmaması sonucu "stent" yerleştiril-  
tir. Bahsi geçen bu teknik, KT'lu hastalarda şimdiye  
lar pek uygulanmamış olması dolayısı ile değişik bir  
illik taşımaktadır.

### Hipertansiyon

Siklosporin, KT'lu hastalarda özellikle yaşam esini uzatmakla beraber arteriyel hipertansiyon (HT) görülme oranını da önemli bir şekilde arttırır: AHT, KT dışındaki bir nedenle siklosporin m hastalarda sık olarak görülürken (45), sadece idnizon + azatiyoprin alan KT'lu hastalarda bu in %20'yi geçmemektedir (46). Bu durumun siklo-  
orinin intrinsek vazokonstriktör etkisine bağlı ol-  
gu düşünülmüştür (47,48). Siklosporin alan hasta-  
da sempatik aktivitenin artışı ise bugün halen tar-  
ma konusudur (45,49),

AHT önemli bir KH risk faktörü olduğundan özellik-  
KT'lu hastalarda iyi bir şekilde takibi ve tedavisi ge-  
mektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar KT'lu hasta-  
da değişik ilaçların etkinliğini karşılaştırmıştır. Jessup  
ı ark (50), randomize bir çalışmada nifedipin, kaptol-  
il ve labetalol'un aynı derecede etkili olduğunu gös-  
rmişlerdir. Bu çalışmada nifedipinin yan etkisi fazla  
duğundan hastalara verilmesi durdurulmuştur. Re-  
jpsketif olarak gerçekleştirilen bir başka araştırmada  
dralazln, enalapril ve atenolol'un arter basıncı üzerin-  
i orta derecede etkili olduğu ve aralarında bir fark ol-  
adığı, hatta aynı derecede böbrek yetmezliği oluşturu-  
jkları ortaya konmuştur (51). KT'lu hastaların HT te-  
lvisinde birden fazla ilacın beraber kullanılması da  
lerilmiştir:

Enalapril, furosemid ve verapamil'in beraber veril-  
ikleri takdirde arter basıncını kreatinin değerini yükselt-  
leden iyi bir şekilde kontrol ettikleri, ayrıca ventrikül  
ipertrofini 3 ay gibi kısa bir tedavi süresinden sonra  
et bir şekilde azalttıkları bildirilmiştir (52). Son zaman-  
ında, omega-3 yağ asitlerinin prostaglandinler üzerine  
lan etkileri sonucu yarattıkları vazodilatasyon ile HT'lu  
ansplante hastalarda iyi sonuçlar verdiği saptanmıştır  
53).

Merkezimizde yukarıda bahsedilen HT edavi şekil-  
irinden herhangi biri özellikle tercih edilmemektedir.  
1er hasta ayrı, ayrı ele alınarak belirli bir tedavi uygu-  
anmaya çalışılmakta ve uygulanan tedavinin özellikle  
»öbrek fonksiyonlarına olan yan etkilerine dikkat edil-  
mekte.

### Böbrek Yetmezliği

KT'lu hastalarda görülen böbrek yetmezliği (BY),  
çoğunlukla siklosporin tedavisine bağlı olarak erken (ilk  
haftalarda ve akut nefrotoksitate şeklinde) veya geç (6  
ay sonra) bir dönemce görülmektedir. Kanda kreatinin  
yükselmesi ile beraber biyolojik BY görülme oranı ilk 6  
ayda %45, 12 ayda ise %83'tür (54). KT'lu hastaların  
%15-20'side, transplantasyondan sonraki 10 yıl ünde  
hemodiyalize gerek duyulmaktadır. Siklosporinin böbrek  
parenkimasına olan toksik etkisinin bu komplikasyona  
neden olabileceği öne sürülmüştür (46,47): kronik olan  
bu toksik etkinin glomerülün afferent arteriyolünün va-  
zokonstriksiyonuna (55) veya tübüler hücrelerinin direkt  
olarak tutulmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir  
(56). Siklosporinin yarattığı bu vazokonstriksiyon etkiyi  
engellemek için kalsiyum kanal blokerler kullanılması  
önerilmiştir. Neumayer ve ark. (57,58) diltiazemin,  
böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda, böbrek  
fonksiyonunu koruyucu tkisini klinik açıdan ortaya koy-  
muşlardır. Diltiazemin kanda siklosporin düzeyini yük-  
seltici etkisi olduğu da bilinmektedir (59). Siklosporin  
metabolizması üzerine benzer etkiler diğer kalsiyum ka-  
nal blokerlerinden verapamil ile elde edilmiş (60) fak-  
kat nifedipin ile bulunamamıştır (61).

### Metabolizma Bozuklukları

Bu bölümde özellikle dislipidemiler, osteoporoz ve  
diğer metabolizma bozuklukları ele alınacaktır.

Hiperlipidemi, körtikoid ve siklosporin tedavisine  
bağlı olarak sık görülen bir komplikasyondur (62,63).  
Bazı çalışmalar siklosporinin, kortikoterapi ile beraber ol-  
masa bile bu komplikasyondan sorumlu olabileceğini  
göstermiştir (12,64). KH için bir risk faktörü olan hiper-  
lipideminin, KT'lu hastalarda az yağlı bir diyet ile bera-  
ber HMG-CoA-redüktaz inhibitörü verildiği takdirde önle-  
nebileceği bildirilmiştir (65). Carrier ve ark (66), KT'lu  
hastalarda kolesterol ve trigliserid miktarının düşük, ö-  
zellikle LDL kolesterol değerinin 3 mmol/l'nin altında tu-  
tulduğu takdirde, KH gelişmesinin ileri derecede önle-  
nebileceğini ortaya koymuşlardır. Buna karşılık mortalite-  
de önemli bir azalma görülmemiştir.

KT'nu takib eden ilk aylarda kırıklara sık rastlan-  
masının başlıca nedeni olarak kemik kaybındaki artış  
gösterilmiştir (67). Bu durum serimizdeki 3 hastada da  
saptanmıştır: bu vakalardaki kemik kaybının kinetik  
analizleri, ilk 6 ayda kemik mineral dansitesinde hızlı  
bir azalma olduğunu göstermiştir. 6 aydan sonra kemik  
kaybının özellikle omurgada daha stabil bir hale geçtiği  
gözlenmiştir. Bu komplikasyonda rol oynayan en  
önemli faktör başlangıçta tüm hastalarımızda kullandığımız  
kortikoterapidir. Kemik kaybında siklosporinin rolü  
hakkında ise henüz tam bir fikirbirliği yoktur (68).  
Teorik olarak kemik kaybı D vitamini ve kalsiyum veril-  
mesi ile dengelenebilir (69). Ayrıca bu kaybın durdurul-  
ması için kalsitonin ve fluor'un faydalı olabileceği bildiril-  
miştir (70).

Bir diğer komplikasyon olan diyabet, genellikle transplantasyon sonrasındaki ilk haftalarda kortikosteroidin (özellikle yüksek doz prednizon) kullanılması sonucu ortaya çıkmaktadır. Bazen, KT'lu hastalar bu tedavi altında olduğu sürece insülin kullanmak gerekebilir. Lozan'da hiçbir hastamız, prednizonun durdurulduğu 6. aydan sonra insülinin devam edilmesine ihtiyaç göstermemiştir.

Metabolizma bozukluklarından biri olan hiperürisemi de sıklıkla azatlyoprin ve furosemid tedavisine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Hiperürisemi sonucu ortaya çıkan gut krizleri sıklıkla kendini monoartrit şeklinde gösterir. Tedavisinde genellikle çok kısa süreli anti-enflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Anti-enflamatuar tedavi sırasında, şayet var ise, böbrek yetmezliğini iyi takip etmek gerekir.

## Kanser

Onkolojik problemler, özellikle immünoşüpresif tedavi gören KT'lu hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Genel olarak kanser görüme oranı %5 civarındadır. Bu hastaların yakın takip edilmeleri ve son dereceden güçlü immünoşüpresyon yapan ilaçların kullanılması, genellikle erken devrede yakalanan bu kanser vakalarının artışından sorumlu tutulmuştur (71). Her ne kadar siklosporinin rolünden bahsedilse de etyolojik bir faktör olduğu şimdiye kadar henüz ispat edilememiştir: böbrek transplantasyonlu hastalarda yapılan bir çalışmada, siklosporin alan hastalar ile almayanlar arasında kansere yakalanma oranında herhangi bir farklılık göstermemiştir (72).

KT'lu hastalarda %4-5 oranında görülen dehidratasyon kanserleri (bazoselüler veya spinoselüler kanser, keratoakantom, melanom) en sık rastlanan kanser tipi olup bu popülasyonda tüm kanserlerin %80'ini oluşturmaktadır (71). Lemfoproliferatif sendromların oranı ise transplante edilen organın tipine, immünoşüpresyon derecesine ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonu insidansına bağlı olarak %1-4.6 arasında değişmektedir (73). Lemfoproliferatif sendromların gelişme süresi KT'dan sonra ortalama 6.1 ay olup, bu tümörlerin %65'i ilk 10 ay içinde ortaya çıkmaktadır (74). KT'lu hastalarda ayrı üro-genital sistem, sindirim sistemi, pulmoner, tiroid ve göğüs kanserlerine de rastlanmaktadır: bu tip kanserler daha geç ortaya çıkmalarına karşılık (ortalama 6.7 yıl) onkolojik nedenli ölümlerin %45'inden sorumlu tutulmaktadır (71).

## İleti Bozuklukları

Transplante kalpte otonom sistem uyarısının, dolayısıyla vagal hakimiyetin olmayışı, KT'lu hastalarda istirahat halinde görülen sinüzal taşikardinin (~100/dak.) sorumlusu olarak gösterilmiştir (75,76).

Transplantasyon sonrasındaki ilk haftalarda ise %50 kadar hastada sinüzal veya jonksiyonel bradi-

Tablo2 1987-94 yılları arasında merkezimizde 43 kardiyak transplantasyonlu hastada görülen enfeksiyon epizodlarının patojen ajanlara göre dağılımı.

Patojen ajan	Enfeksiyon epizodu sayısı	Enfekte hasta sayısı
virüs	40(%37)	26(%60)
bakteri	30(%28)	23(%54)
mantar	14(%13)	11(%26)
protozoer	6(%5)	6(%14)
belirlenemeyen	18(%17)	11(%26)
<b>Toplam</b>	<b>108</b>	<b>43</b>

kardi görülebilir: sıklıkla "verici'nin sinüzal disfonksiyonu(77), daha seyrek olarak ise atriyo-ventriküler bloklar sorumlu tutulmuşlardır (78). Bradikardiler genellikle izoprenalin veya geçici pace-maker (PM) ile kontrol altına alınabilir; bu ileti bozuklukları çoğu zaman geçici olduğundan kalıcı PM'a pek ihtiyaç duyulmaz. Scott ve ark (79) kalıcı PM (VVI veya DDD) takılan 21 hastadan (serilerindeki hastaların %11'i) sadece 5'inin (%23.4) 3 ay sonra halen PM'a ihtiyaçları olduğunu gözlemişlerdir: 5 hastanın 4'ünde sinüs düğümü hastalığı, 1'inden ise atriyo-ventrikül blok (tip II) bulunmuştur. Şayet kalıcı PM takılmaya karar verilmiş ise, PM'nin tipi her hastanın kişisel özelliklerine göre seçilmeli ve mümkünse, kalp hızının adapte edilebildiği fizyolojik uyarılmaya uygun bir tip (örneğin DDD) tercih edilmelidir.

## Enfeksiyon

Siklosporinin kullanım alanına girmesinden önce sık rastlanan bu komplikasyon günümüzde daha az görülmesine rağmen (80,81), transplantasyon sonrasındaki ölüm nedenlerinde halen birinci sırada bulunmaktadır (82). Genellikle ilk 2-3 ay içerisinde en fazla görülen bu komplikasyona sonraları daha seyrek olarak rastlanmaktadır (83). İyi düzenlenmiş bir profilaksi ve erken başlanan bir tedavi gelişebilecek enfeksiyonların şiddetini net bir şekilde azaltmaktadır. Merkezimizde takip edilen hastalarda görülen enfeksiyöz patojenler arasında virüsler (özellikle herpes grubu %37) ve bakteriler (%28) ön sıralarda yer almaktadır; daha az sıklıkla mantarlara (%13) ve seyrek olarak da protozoerlere (%5) rastlanmaktadır. Enfeksiyonların %17'sinde etken olan patojen ajan saptanamamıştır. İlgili patojen ajan saptanamamıştır. İlgili patojen ajanların neden oldukları enfeksiyon epizodları ve hasta sayısı Tablo 2'de sunulmuştur. Merkezimizde saptanan şiddetli enfeksiyonlarda, sıklıkla sitomegalovirüsün sorumlu olduğu gözlenmiştir. Bu son etkenin tedavisinde gansiklovir umut verici olarak görünmektedir (84,85).

## Sonuçlar

Kalp transplantasyonlu hastalarda gömen komplikasyonları erken olarak saptamak ve etkili bir şekilde javl etmek bu hastaların yaşam beklentisi açısından k önemlidir. Transplantasyondan itibaren ele alınan stanın herşeyden önce klinik özelliklerinin iyi tanın- İ S I , hastayı takip eden hekimin kalp transplantasyonu nusunda yeterli derecede tecrübe sahibi olması ve ellikle bu tip hastalarda kullanılan ilaçların detaylı bir kilde bilinmesi gelişebilecek komplikasyonlara olan Maşımnda büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu konu ilişkili değişik tıp branşlarının (kardiyoloji, kardiyovas- iler cerrahi, patoloji ve diğerleri) arasında iyi bir ile- ninin gerekliliği tartışmalıdır. Tüm bu yaklaşımlar sı- sında hastanın güçlü bir psikolojik desteğe ihtiyacı ol- iğu ve bu yaklaşımın hastanın tedaviye uyumunda en iemll unsuru teşkil ettiği unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)N Engl J Med 1987; 316: 1429-1435.
- Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Tenth Official report-1993. J Heart Lung Transplant 1993; 12: 541-548.
- Laffel GL, Bennett AI, Kinkelstein S, et al. The relation between experience and outcome in heart transplantation. N Engl J med 1992; 327: 1220-1225.
- Karpuz V, Karpuz H. Kalp transplantasyonunda akut rejeksiyon: emdomiyokrdik biyopsi ve ekokardiyografinin yeri. Tur. Klin. Kardiyol. 1995; 8: 167-172.
- Billingham ME, Cary NR, Hammond ME, et al. (The International Society for Heart Transplantation), A working formulation for the standartization of nomenclature In the diagnosis of heart and lung rejection: Heart rejection study group. J Heart Transplant 1990; 9: 587-593.
- Winters GL, Hauptman PJ, Jarcho JA, et al. Immediate evaluation of endomyocardial biopsies for clinically suspected ejection after heart transplation. Circulation 1994; 89: 2074-2084.
- Bolman RM, Elick B, Olivari MT, et al. Improved immunosuppression for cardiac transplantation. J Heart Transplant 1985; 4: 315-318.
- heck CF, Shumway SJ, Kaye MP. The Registry of the International Society for Heart Transplantation: sixth official report. J Heart Transplant 1989; 8: 271-276.
- Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Eight-year results of cyclosporine-treated patients with cardiac transplants. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99: 500-509.
- Salaman JR. Effects of steroids In combination with other immunosuppressive agents. J Heart Transplant 1986; 5: 301-306.
- O'Connell JB, Bristow MR, Rasmussen LG, et al. Cardiac allograft function with corticosteroid-free maintenance immunosuppression. Circulation 1990; 82(Suppl IV): 318-321.
- Esmore DS, Spratt PM, Keogh AM, et al. Cyclosporine and azathioprine immunosuppression without maintenance steroids: a prospective randomized trial. J Heart Transplant 1989; 8:194-199.
- Kjellstrand CM. Side effects of steroids and their treatment. Transplant Proc 1975; 7: 123-129.
- Katz MR, Barnhart GR, Szentpetery S, et al. Are steroids essential for successful maintenance of immunosuppression in heart transplantation? J Heart Transplant 1987; 6: 293-297.
- Ratkovec RM, Wray RB, Renlund DG, et al. Influence of corticosteroid-free maintenance immunosuppression on allograft coronary artery disease after cardiac transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 6-12.
- Uvi U, Lucctani GM, Boffa GM, et al. Clinical results of steroid-free induction immunosuppression after heart transplantation. Ann Thorac Surg 1993; 55: 1160-1165.
- Gao SZ, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Accelerated coronary vascular disease in the heart transplant patient: coronary angiographic findings. J Am Coll Card 1988; 12:334-340.
- Hunt SA. Complications of heart transplantation. Heart Transplant 1983; 3: 70-74.
- Uretsky BF, Murali S, Reddy PS et al. Development of coronary artery disease in cardiac tarsnplant patients receiving immunosuppressive therapy with cylosporine and prednisone. Circulation 1987; 76: 827-833.
- Johnson MR. Transplant coronary disease: nonimmunologic risk factors. J Heart Lung Transplant 1992; 11 (3, part II): 124-132.
- Mehra MR, Stapelton DD, Ventura HO, et al. Influence of donor and recipient gender on cardiac allograft vasculopathy. An intravascular ultrasound study. Circulation 1994; 90 (part II): II 78-H 82.
- Eioh D, Thompson JA, Ko D, et al. Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early marker of accelerated coronary artery disease. J Heart Lung transplant 1991; 10: 45-49.
- Stovin PGI, Sharpies L, Hutter JA, et al. Some prognostic factors for the development of transplant-related coronary artery disease in human cardiac allografts. J Leart Lung Transplant 1991; 10: 38-44.
- Winters GL, Kendall TJ, Radio SJ, et al. Posttransplant obesity and hyperlipidemia: major predictors of severity of coronary arteriopathy in failed human heart allografts. J Heart Lung Transplant 1990; 9: 364-371.
- De Lorgerill M, Boissonat P, Mamelie N, et al. Platelet aggregation and HDL cholesterol are predictive value of acute coronary events in heart transplant recipients. Circulation 1994; 89: 2590-2594.
- Hruban RH, Beschorner WE, Baumgartner WA, et al. Accelerated arteriosclerosis in heart transplant recipients associated with a Tlymphocyte-mediated endothelialitis. Am J Pathol 1990; 137: 871-882.
- Solomon RN, Hughes CC, Schoen FJ, et al. Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis: evidence for a chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. Am J Pathol 1991; 138. 791-798.

28. Cherry R, Nielsen H, Reed E, et al. Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 24-30.
29. Gao SZ, Schroeder JS, Hubt SA, et al. Influence of graft rejection on incidence of accelerated graft coronary artery disease: a new approach to analysis. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 1029-1035.
30. Koskinen PK, Nieminen MS, Krogerus LA, et al. Cytomegalovirus infection and accelerated cardiac allograft vasculopathy in human cardiac allografts. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 724-729.
31. Everett JP, Hershberger RE, Norman DJ, et al. Prolonged cytomegalovirus infection with viremia is associated with development of cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 133-137.
32. Chancerelle Y, De Lorgeril M, Viret R, et al. Increased lipid peroxidation in cyclosporin-treated heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1991; 68: 813-816.
33. Sudhir K, MacGregor JS, DeMarco T, et al. Cyclosporine impairs release of endothelium-derived relaxing factors in epicardial and resistance coronary arteries. *Circulation* 1994; 90: 3018-3023.
34. Oni AA, Ray JA, Norman DJ, et al. Cardiac allograft vasculopathy: a correlate to "accelerated transplant atherosclerosis" (Abstract). *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 190.
35. Pahl E, Fricker FJ, Armitage J, et al. Coronary arteriosclerosis in pediatric heart transplant survivor: Limitation of long-term survival. *J Pediatr* 1990; 116: 177-183.
36. Mason JW, Streffling A. Small vessel disease of the heart resulting in myocardial necrosis and death despite angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; 44: 171-176.
37. McKillop JH, Goris ML. Thallium-201 myocardial imaging in patients with previous cardiac transplantation. *Clin Radiol* 1982; 32: 447-449.
38. Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 952-958.
39. Ventura HO, White CJ, Jain SP, et al. Assessment of intracoronary morphology in cardiac transplant recipients by angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 1993; 72: 7805-809.
40. Pinto FJ, Chenzbraun A, Botas J, et al. Feasibility of serial intracoronary ultrasound imaging for assessment of progression of intimal proliferation in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1994; 90: 2348-2355.
41. Rodney RA, Jonson LL. Myocardial perfusion scintigraphy to assess heart transplant vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 74-78.
42. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanoughre B, et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991; 67: 243-247.
43. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, et al. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant patients. *N Engl J Med* 1993; 329: 164-170.
44. Von Scheidt W, Kemkes BM, Reichart B, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of focal coronary lesions after cardiac transplantation. *Clin Invest* 1993; 7: 524-530.
45. Kaye D, Thompson J, Jennings G, et al. Cyclosporine therapy after cardiac transplantation causes hypertension and renal vasoconstriction without sympathetic activation. *Circulation* 1993; 88: 1101-1109.
46. Thompson ME, Shapiro AP, Johnson AM, et al. The contrasting effects of cyclosporine-A and azathioprine on arterial blood pressure and renal function following cardiac transplantation. *Int J Cardiol* 1986; 11: 219-229.
47. Bantle JP, Bourreau RJ, Ferris TF. Suppression of plasma renin activity by cyclosporine. *Am J Cardiol* 1987; 83: 59-65.
48. Xue H, Bubovski RD, McCarron DA, et al. Induction of contraction in isolated rat aorta by cyclosporine. *Translatio* 1987; 43: 715-718.
49. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al. Cyclosporine induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 693-699.
50. Jessup M, Cavarrocchio N, Narins B, et al. Antihypertensive therapy after cardiac transplantation: a step-care approach. *Transplant Proc* 1988; 20 (Suppl I): 8G1-802.
51. Schacter D, Ziady, Lee A, et al. Efficacy of antihypertensive medication in orthotopic heart transplant recipients and its effects on renal function. *Angiology* 1992; 43: 585-589.
52. Angermann CE, Spes CH, Willems S, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive heart transplant recipients treated with enalapril, furosemide and verapamil. *Circulation* 1991; 84: 583-593.
53. Ventura HO, Milani RV, Lavie CJ, et al. Cyclosporine-induced hypertension. Efficacy of omega-3 fatty acids in patients after cardiac transplantation. *Circulation* 1993; 81 (part II): 281-285.
54. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, et al. Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: Studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 12-22.
55. Wagner K, Henkel M, Heinemeyer G, et al. Interaction of calcium blockers and cyclosporine. *Transplant Proc* 1988-20 (Suppl II): 561-568.
56. Meyers BD, Ross J, Newton L. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 1183-1188.
57. Neumayer HH, Kunzendorf U. Renal protection with the calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl I): 11-18.
58. Neumayer HH, Kunzendorf U, Schreiber M. Protective effects of calcium antagonists in human renal transplantation. *Kidney* 1992; 41 (Suppl 36): 87-93.
59. Neumayer HH, Wagner. Prevention of delayed graft function in cadaver kidney transplants by diltiazem and iloprost. *Transplant Proc* 1989; 21: 1221-1224.
60. Dawidson I, Rooth P, Fry WR, et al. Verapamil ameliorates cyclosporine A nephrotoxicity and improves immunosuppression after cadaver renal transplantation. *Transpl Proc* 1988; 20: 561-568.

61. Myers DB, Sibley R, Newton L, et al. The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 1988; 33: 590-600.
62. Becker DM, Chamberlain B, Swank R, et al. Relationship between corticosteroid exposure and plasma lipid levels in heart transplant recipients. *Am J Med* 1988; 85: 632-638.
63. Vathsala A, Weinberg RB, Schoenberg L, et al. Lipid abnormalities in cyclosporin-prednisone-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 37-43.
64. Gao SZ, Schroeder JS, Alderman EI, et al. Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors: comparison of cyclosporin and azathioprine regimens. *Circulation* 1989; 80(Suppl III): 100-103.
65. Kuo PC, Kirshenbraum JM, Gordon J, et al. Lovastatin therapy for hypercholesterolemia in cardiac transplant patients. *Am J Cardiol* 1989; 64: 631-635.
66. Carrier M, Pelletier B, Genest J, et al. Cholesterol-lowering intervention and coronary artery disease after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 353-356.
67. Shane E, rivas M, Silverberg SJ, et al. Osteoporosis after heart transplantation. *Am J Med* 1993; 94: 257-264.
68. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al. Cyclosporine A in vivo produces severe osteopenia in the rat. effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123: 2571-2577.
69. Sambrook Pn, Kelly PJ, Keogh AM, et al. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 116.
70. Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, et al. Prevention of loss vertebral bone density in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 959-963.
71. Penn I, Brunson ME. Cancer after cyclosporine therapy. *Transplant Proc.* 1988; 20: 885-892.
72. Sheil AGR, Disney PS, Amis N, et al. Cancer development in cadaveric donor renal allograft recipient treated with azathioprine (AZA) or cyclosporine (CyA) or AZA/CyA. *Transplant Proc.* 1991; 23: 1111-1112.
73. Nalesnik MA, Locker J, Jaffe R, et al. Clonal characteristics of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplant Proc.* 1988; 20: 280-283.
74. Nalesnik MA, Demetris AJ, Fung JJ, et al. Lymphoproliferative disorders arising under immunosuppression with FK 506: initial observations in a large transplant population. *Transplant Proc* 1991; 23: 1108-1110.
75. Alexopoulos D, Yusuf S, Bostock J, et al. The 24 hour heart rate behaviour in long term survivors of cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 61: 880-884.
76. Scott CD, Mc Comb JM, Dark JH. Heart rate and late mortality in cardiac transplant recipient. *Eur Heart J.* 1993; 14: 530-533.
77. Jacquet L, Ziady G, Stein K, et al. Cardiac rhythm disturbances early after orthoptic transplantation: prevalence and clinical importance of the observed abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 16: 832-837.
78. Miyamoto Y, Curtiss EI, Kormos RL, et al. Bradyarrhythmias after heart transplantation. *Circulation* 1990; 82 (suppl IV): 313-317.
79. Scott D, McComb JM, Dark JH, et al. Permanent pacing after cardiac transplantation. *Br Heart J* 1993; 69: 399-403.
80. Pennock JL, Oyer PE, Reitz BA, et al. Cardiac transplantation in perspective for the future. Survival, complications, rehabilitation and cost. *J.Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 168-177.
81. Hofflin JM, Potasman I, Baldwin JC, et al. Infectious complications in heart transplant recipients receiving cyclosporine and corticosteroids. *Ann Intern Med* 1987; 106: 209-216.
82. Ensley RD, Hunt S, Taylor DO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation and contributing investigators: Predictors of survival after repeat heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 142-158.
83. Dummer JS. Infectious complications of transplantation. *Cardiovasc Clin* 1990; 20: 163-178.
84. Keay S, Petersen E, Icenogle T, et al. Ganciclovir treatment of serous cytomegalovirus infection in heart and heart-lung transplant recipient. *Rev Infect Dis* 1988; 10(Suppl III): 563-572.
85. Winston DJ. Prevention of cytomegalovirus disease in transplant recipients. *Lancet* 1995; 25: 1380-1381.