

Kalp Nakli ve Bugünkü Durumu

*Özrekin OTO**

*Ali OTO**

*A. YükselBOZER**

Hasta bir organın yerine yenisini koyarak o organın fonksiyonunu sürdürmeye çalışma fikri, yani organ nakli düşüncesi yeni değildir. Gerçekten de orta çağlara ait belgelerde bu konuya ilişkin kayıtlara rastlanmıştır. Ancak ilk kez bu yüzyılın başlarında hayvandan hayvana ilk organ nakli (renal transplantasyon) gerçekleştirilebilmiştir. Bunu takiben bir Fransız cerrahı olan Alexis Carrel modern damar cerrahisi teknikleri kullanarak organ nakli denemeleri yapmıştır. Bundan sonra uzunca bir süre transplantasyon ilgi çekmemiş; cerrahi tekniğin başarısına rağmen, biyolojik mekanizmanın nakledilen organı ilerleyici bir biçimde tahribetmesi şeklindeki genel gözlem konuya ilginin giderek azalmasına neden olmuştur (13).

Ancak doku reddinin (rejection) immünolojik mekanizmalarının anlaşılması ve farmakolojik immüno-supresyon yöntemlerinin gelişmesi ile organ nakline yeniden heves uyanmıştır. 1960ların başında renal transplantasyonun klinik uygulamaya girmesinden 7 yıl sonra Barnard, insandan insana ilk kalp naklini gerçekleştirmiştir (5).

Bu ilk atılımla başlayan heyecan kısa sürmüş ve alman cesaret kırıcı sonuçlar, konuyla uğraşanları karamsarlığa itmiştir. Araya giren 10 yıl içinde ancak birkaç merkezde cesaretle sürdürülen yoğun çalışmalar, bu alandaki ilerlemelerin gerçekleşmesini sağlamıştır. Kalp transplantasyonu ile ilgili olarak kaydedilen ilerlemeler, özellikle hasta seçimi kriterlerinin düzeltilmesi, akut kardiyak rejeksiyonun erken tanı ve tedavisinin sağlanması (immüno-supresyondaki gelişmeler), komplikasyonların tedavisi ve cerrahi yöntem üzerinde yoğunlaşmıştır (2, 23, 11). Bu suretle kardiyak transplantasyon sonrası yaşam süresi önemli oranda uzamış ve bu işlem deneysel bir tedavi olmanın ötesinde belirli bir grup son dönem kalp hastası için kabul edilebilir bir tedavi yolu

haline gelmiştir (24, 4). Ayrıca 80li yıllarda kombine kalp-akciğer transplantasyonu da güncellik kazanmıştır (17,3).

Bugün bütün dünyada 22 ülkede, 70 kadar ameliyat ekibince 400'ün üzerinde kalp nakli gerçekleştirilmiş bulunmaktadır. Ancak bu deneyimlerin önemli bir bölümü iki büyük merkeze, Stanford ve Cape Town'daki kalp cerrahisi merkezlerine aittir. Bu nedenle bu yazıdaki bilgiler büyük ölçüde bu merkezlerin verilerine dayanmaktadır.

ALICILARIN SEÇİMİ

Son dönem kalp hastalarının kalp transplantasyonu için uygun olup olmadıklarını belirleyen kriterler, ilk 2-3 yıllık deneyim döneminde bazı gelişmeler göstermiş ve ondan sonra günümüze dek pek değişiklik olmamıştır.

Bugün, hastanın kalp nakli adayı olabilmesi için, başka hiçbir tedavi şansının kalmamış olması ve beklenen yaşam süresinin de birkaç ayı geçmemesi gerektiği (altı ayın altında olması) kabul edilmektedir (2, 19, 27). Deneyimler, genç hastalarda yaşam süresi ve rehabilitasyon yönünden sonuçların daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle alıcıların 12-50 yaşları arasında olması önerilmektedir (19). Bu düşüncenin ürünü olarak da hem Stanford grubu, hem de Cape-Town grubunun transplantasyon yaptıkları hastaların giderek gençleştiği görülmektedir (24).

Kalp transplantasyonu için özellikle Stanford grubunun benimsediği başlıca kontrendikasyonlar şunlardır: 1. Hastanın yaşamını kısıtlayabilecek veya operasyon sonrası rehabilitasyonunu engelleyecek sistemik bir hastalığın varlığı. 2. İnsüline bağımlı diabetes mellitus. 3. Yakında geçirilmiş pulmoner tromboembolizm (Postoperatif infeksiyon kaynağı olabileceği nedeniyle). 4. Hastanın yaşının 50'den fazla

olması. 5. Aktif infeksiyonun varlığı. 6. Uzun süren kalp yetmezliğine bağlı organ disfonksiyonları. 7. Postoperatif dönemde hastanın izlemine ve rehabilitasyonunu engelleyebilecek psikososyal sorunlar. 8. Pulmoner rezistansın sistemik rezistansın % 30'undan fazla olması (19, 26). Ayrıca alkolik kardiyomyopati ve aktif peptik ülserin varlığı da kalp nakli için kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir.

Ancak Cape-Town grubu özellikle 1974 yılından bu yana uygulanabilen heterotopik kalp transplantasyonlarında yukarıda sayılan kontrendikasyonların çoğunu dikkate almamaktadırlar. Barnard'ın öncülüğünü yaptığı bu gruba göre, ilerleyici ve inatçı kalp yetmezliği miyokard hastalığına bağlı ve hiçbir tıbbi ve cerrahi tedaviye cevap verecek durumda değilse, başka bir şart aranmaksızın bu hastalara kalp nakli yapılabilir (24).

Hikâye ve fizik incelemeye ek olarak alıcılara şu ileri incelemeler de yapılmalıdır: Kardiyak kateterizasyon, sol ventrikül anjiyografisi, koroner anjiyografi ve bazı vakalarda kardiyak biyopsi.

Stanford grubunun 194 hastalık serisinde kalp transplantasyonu alıcılarının tanıları Tablo-1'de gösterilmiştir (2).

Tablo - I

Kalp Nakli Yapılan Hastalarda Tanı
(Toplam 194 vaka)

Koroner arter hastalığı	98
İdiyopatik kardiyomyopati	83
Post-travmatik anevrizma	1
Kapak hastalığı ile birlikte kardiyomyopati	10
Konjenital kalp hastalığı	1
Kalp tümörü	1

Bu grupta koroner arter hastalığı ve idiyopatik kardiyomyopati en sık kalp nakli gerektiren iki hastalık olarak belirlenmektedir. Cape-Town serisinde de hasta dağılımı benzerlik göstermektedir (13). Son dönem romatizmal kalp hastalığı bulunan yaşlı hastalar, ileri pulmoner vasküler değişikliklerin bulunması nedeni ile kalp nakli için uygun adaylar olarak görülmemektedirler.

KALP VERİCİLERİN SEÇİMİ

İlk transplantasyonlar yapılmaya başlandığında, ölüm kalp durması ile eş anlamlı olarak kabul edildiğinden, arrest olmaksızın donör kalbinin elde edilmesi mümkün değildi. Ancak daha sonra, kalp transplantasyonunun dünya kamuoyunda yarattığı ilgi ve tartışmalar, birçok ülkede beyin ölümünün gerçek ve yasal ölüm olarak tanımlanmasını sağlamıştır. Beyin ölümü kavramının böylece kabulü, transplante edilecek kalplerde dolaşım durmadan, bir başka deyimle

anoksi meydana gelmeden kalbin elde edilebilmesi imkânını vermiştir. Bununla birlikte transplantasyon için gerekli yasal şartları hazırlamış ve organizasyonunu tamamlamış ülkelerde bile kalp vericisi sağlama yönünden sorunlar bitmemiştir. Verici bulabilme şu anda kalp naklini sınırlayan önemli etkenlerden biri olarak görülmektedir (4, 19, 18). Geriye dönüşü olmayan beyin harabiyeti geniş hastaların yakınlarının ve bu hastalara bakan hekimlerin kalp nakli için yeterli motivasyonlarının olması transplante edilecek kalplerin elverişli şartlarda alınmasını sağlar (2).

Donörlerin sıvı-elektrolit dengesi, hipotansiyon ve hipotermi yönünden yakından izlenmesi gereklidir. Son zamanlarda verici kalbinin vücuttan çıkarıldıktan sonra uzun süre saklanabilmesini sağlayan tekniklerin geliştirilmesi ile (örneğin, basit olarak soğuk kardiyoplejik arrest veya basit hipotermi ile 5 saate kadar, herhangi bir kötü etki olmaksızın güvenli bir iskemi zamanı sağlanabilmektedir), uzak hastanelerden verici kalpleri elde edebilme mümkün olabilmektedir. Stanford'da kullanılan verici kalplerin çoğunluğunun uzak hastanelerden sağlandığı (500-1200 km. kadar uzaklardan) bildirilmektedir (3).

Kafa travması geçiren hastalar, serebrovasküler olaylar ve ateşli silah yaralanmaları kalp nakli vericilerinin çoğunluğunu oluşturmaktadırlar (1).

Alıcı ve vericinin boy, kilo ve ABO kan grupları yönünden uygun olması ön şarttır. Ayrıca vericinin lenfositleri, alıcının serumu ile negatif cross-match oluşturmalı (alıcıda, donör-spesifik sitotoksik antikor bulunmamalı) ve vericiden alıcıya bulaşması söz konusu olabilecek bir hastalık bulunmamalıdır. Doku uygunluk antijenleri yönünden (D lokusu dahil) alıcı ve vericinin karşılaştırılmasına gerek yoktur. Bunun tek istisnası HLA A2 antijenleridir. Bu doku antijeni yönünden alıcı ve verici uygunsuzsa, verici kalbinde aterosklerozun gelişiminin hızlandığı bildirilmiştir. Bu nedenle eğer imkân varsa, alıcı ve vericinin HLA A2 antijeni yönünden uygunluğunun yararlı olacağı kabul edilmektedir (26). Bununla birlikte bazı yazarlar DR lokusu antijenlerinin uygunluğunun yaşam süresini kısaltabileceği ileri sürmüşlerdir (13).

Cape-Town grubu, heterotopik kalp transplantasyonu için yukarıdaki kriterler geçerli olmakla birlikte, donör seçiminde daha az katı davrandıklarını bildirmektedirler (27).

TEKNİK

Kalp naklinde uygulanagelen standart teknik ortotopik transplantasyon yöntemidir. Bilinen şekilde kanülasyon ve kardiyopulmoner bypass sağlandıktan sonra alıcının kalbi, geride atriyumlar ve yeteri uzun-

hıkta aorta ve pulmoner arter kalacak şekilde çıkarılır. Daha sonra vericinin atriyumları, devamlı dikişlerle alıcının ile birleştirilir. Bunu izleyerek de aorta anastomoze edilir. Böylece verici kalp revaskülarize olduktan sonra pulmoner arter anastomozu tamamlanır (Şekil-1). Bu yöntem Lower ve Shumway tarafından geliştirilerek insana uygulanmıştır. Stanford'daki ilk 200 transplantasyon bu yöntemle yapılmıştır. Operasyon tekniğinin ayrıntıları önceki yayınlarda bildirilmiştir (6).

Kalp transplantasyonu için diğer bir seçenek heterotopik kalp transplantasyonu tekniğidir (Şekil-1, 2). Bu teknikte alıcı kalbi yerinde bırakılır; verici kalbin sağ ve sol ventrikülü ise yardımcı kalp olarak transplante edilir. Özellikle Cape-Town grubunca uygulanan ve savunulan bu yöntemin yararları, diğer bazı yazarlarca da kabul edilmektedir (24, 19, 27). Bazı durumlarda, alıcının kalbini tükenme derecesinde yetersizliğe varıran olay gerileyebilir ve verici kalbinin geri alınması mümkün olabilir. Ayrıca bu teknik yüksek pulmoner vasküler rezistans nedeniyle ortotopik transplantasyonu tolere edemeyecek hastalarda bir alternatif olarak kabul edilmektedir. İşlemin morbiditesi ve mortalitesi ortotopik transplantasyona göre önemli farklılık göstermemektedir. Bu teknikle ilgili en önemli iki sorun, emboli ihtimalini azaltabilmek için yoğun antikoagülasyon uygulanması gerekliliği ve organ reddinin rutin değerlendirilmesi için yapılan transvenöz kalp biyopsisinin daha güç olmasıdır. Heterotopik kalp transplantasyonu için pek çok cerrahi teknik tanımlanmış ve bu yöntemlerin ayrıntıları önceki yayınlarda bildirilmiştir (15, 21, 16).

Kalp transplantasyonu için hastanede yatma süresi ortalama 55 gün (Cyclosporine A ile bu süre 42 güne kadar inmiştir) olarak bildirilmektedir (11, 26).

Taburcu olduktan sonra hastalar önce haftada iki, daha sonra da durumlarına göre haftada ya da ayda bir kontrollere gelmekte, ayrıca yılda bir kardiyak biyopsi ve koroner anjiyografi de içeren genel bir değerlendirme için hastaneye yatırılmaktadırlar (12).

Pulmoner rezistansın sistemik rezistansın % 30-undan fazla olması, ortotopik kalp transplantasyonu için kesin kontrendikasyondur. Çünkü bu hastalar, transplantasyondan sonra basıncın yüksek olarak devam etmesi nedeniyle akut sağ ventrikül yetmezliğine girmekte ve kaybedilmektedirler. Buna karşılık, heterotopik kalp transplantasyonunda hastanın kendi sağ ventrikülü zaten bu yüksek basınca alışkın olduğu için, erken postoperatif dönemde uyum sağlayabilir.

Bazı miyokard hastalıklarında spontan iyileşme olabildiğinden, heterotopik transplantasyonla hasta kalbe yardım sağlanırsa hastalık doğal seyrini tamam-

layıp düzelmeye olabilir. Böylece ikinci bir kalbin desteği ile hastanın ölümü önlenmiş olur. Bu, özellikle miyokardit gibi hastalıklarda söz konusudur.

Rejeksiyon, heterotopik kalp transplantasyonu için de en ciddi komplikasyondur. Ancak buradaki önemli nokta, hastanın kendi kalbinin desteklemesi nedeniyle organ reddine ait belirtilerin geç farkedilmesidir (24, 27). Dolaşım yetmezliğine ait semptom ve bulgular ortaya çıktığında rejeksiyon olduğuna ilerlemiştir. Bununla birlikte, hastanın kendi kalbinin varlığı rejeksiyonun tedavisi süresinde hastanın yaşamının devamını sağladığı gibi, gerekirse retransplantasyonu da mümkün kılar.

Heterotopik kalp transplantasyonu ile ilgili önemli bir sorun da, hastanın kalbindeki kan göllenmesinin infeksiyonlar için hazırlayıcı bir ortam oluşturması ve infektif endokardite yol açmasıdır.

Kombine kalp-akciğer transplantasyonu yaygınlaşmaya, ya da yapay kalp konusundaki gelişmeler tamamlanmaya kadar, bu teknik, kalp naklinde seçilecek iyi bir yol olarak ileri sürülmektedir (24, 27).

İMMÜNOSUPRESSİF TEDAVİ

Kalp transplantasyonu yapılanlara sürekli immüno-supressif ilaç vermek gerekir. Azathioprine ve kortikosteroidler, primer immüno-supressif ilaçlardır. Renal transplantasyondan farklı olarak, kalp transplantasyonunda antitimosit globulinin immüno-supressif tedaviye eklenmesi gerekli görülmektedir (27).

Klasik immüno-supressif ilaçlar Azathioprine, prednisolone ve antitimosit globülinidir (26). Stanford şemasına göre, azathioprine ve prednisolone¹ 1.5 mg/kg dozunda olmak üzere, transplantasyonla birlikte başlanır ve ilk üç ay bu yüksek doza devam edilir. Daha sonra prednisolone 0.3 mg/kg'a inilir. Bu tedavi sırasında rejeksiyon gelişirse hastaya 2-4 gün süreyle günde 1 gram methylprednisolone intravenöz bolus şeklinde verilir. Bugüne kadar değişik hayvan türlerinde hazırlanmış antitimosit globülinler denenmiş olmakla birlikte, tavşanlarda hazırlananlar en iyi sonuç verenler, dolayısıyla de en çok kullanılanlardır. Antitimosit globulin, 14 gün süreyle günde intravenöz veya intramüsküler olarak verilir. Başlangıç dozu 2.5 mg/kg'dır. Daha sonra hastanın T lenfosit popülasyonu sayılarak, total lenfosit popülasyonunun % 1'in altında olacak şekilde doz ayarlanır. Cape-Town grubu aynı ilaçları biraz daha farklı bir dozaj şeması ile uygulamaktadır (27).

Transplantasyon yapılanlara uygulanan immüno-supressif tedavide son yılların en önemli gelişmesi

Cyclosporine-A adlı ilacın kullanıma girmesidir (11, 19). İlk kez 1980 yılında Stanford grubu Cyclosporine-A'yı kardiyak allograft alıcılarında kullanmaya başlamışlardır. Bu hastalardan alınan ilk sonuçlar oldukça çarpıcıdır; yalnız rejeksiyon sıklığı azalmamış, fakat rejeksiyon ortaya çıktığında daha yavaş ilerleyici olmuş ve hemodinamik yönden daha iyi bir gidiş göstermiştir. Cyclosporine-A ile elde edilen bu iyi sonucun, klasik immüno-supressif tedaviden farklı olarak, miyokarda fokal nekroz ve hücre infiltrasyonuna rağmen ödem gelişmemesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Sonuçta rejeksiyon daha az tehlikeli, daha kolay tedavi edilebilir bir hale gelmekte, yaşam süresi uzamakta, hastanede yatış süresi kısaltmakta ve hastanın rehabilitasyonu kolaylaşmaktadır. Ayrıca bütün bu faktörler, kalp transplantasyonu maliyetini de düşüren önemli parametrelerdir (11, 26).

Önceki gözlemlerden farklı olarak, Stanford'daki deneysel çalışmalar, Cyclosporine-A'nın tek başına doku reddini önleyemeyeceği izlenimini uyandırdığından, Stanford grubunun uyguladığı yeni şemada, Cyclosporine-A'ya ek olarak, antitimosit globülin ve prednisolone da vardır (26). Ancak son yayınlarla güncellik kazanan nefrotoksik etkisi ilacın başarısına gölge düşürecek niteliktedir. Dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi ile böbrek fonksiyonlarının normale dönmesi mümkün olabilirse de, bazan ilerleyici böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Cyclosporine-A verilen kalp nakli yapılmış hastalarda yüksek oranda gelişen hipertansiyonun bu komplikasyonla ilgili olduğu düşünülmektedir (11). Stanford grubunun çok yakında yayınlanan deneyimleri de önceki fikirleri destekler gibi görünmektedir (8). Cyclosporine-A ile tedavi edilen ve klasik immüno-supressif tedavi alan kalp transplantasyonu hastalarının izlemi ile elde edilen veriler, Cyclosporine-A grubunda uzun süre kullanımda ilerleyici bir nefropatinin ortaya çıkabileceğini ve olayın tübülointerstisyel bir zedelenme sonucu geliştiğini ortaya koymuştur. Cyclosporine-A'nın bu önemli yan etkisini azaltmak için bazı önlemler alınabileceği ileri sürülmektedir. Bunlar arasında ilacın çok düşük dozda kullanılması, greftin kabul edildiğinin anlaşılacağı birkaç ay gibi emniyetli bir süre uygulamadan sonra klasik immüno-supressif şemaya geçilmesi sayılabilir (10). Bu alandaki yoğun çalışmalar, yakında yeni nefrotoksitesisi olmayan bir Cyclosporine türevinin elde edileceği umidini vermektedir.

KALP TRANSPLANTASYONUNUN SONUÇLARI

Kalp transplantasyonu yapılanlarda bir yıllık yaşam Stanford serisinde 1968'de % 22 iken, 1979'da % 67 ye ulaşmıştır. Beş yıllık yaşam ise % 45 kadardır (26). Yıllara göre değerlendirildiğinde, 1968-74 yılları arasında transplantasyon yapılan 66 vakanın yaşam oranı bir yıldan beş yıla doğru, % 44, % 35,

% 27, % 21 ve % 18 bulunurken, bu oranlar 1974'den sonra yapılan 140 vaka için % 63, % 55, % 51, % 44 ve % 39'dur. Buna karşılık, donör bulunamadığı için kalp nakli yapılamayan 68 hastada 6 aylık yaşam oranı % 5'in altında bulunmuştur (26).

Diğer taraftan Stanford serisinde transplantasyondan sonra hastaların % 97'sinin NYHA sınıflamasına göre Klas I olduğu ve % 87'sinin aktif olarak işine döndüğü bildirilmektedir (26). Bu nedenle rehabilitasyon açısından bakıldığında, kardiyak transplantasyonun terapötik etkinliği çok çarpıcı görünmektedir.

Komplikasyonlar

1. Enfeksiyon

Kalp transplantasyonu yapılan hastalardaki en önemli morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyonlardır. Değişik serilerde ölümlerin % 50-65'inden enfeksiyonun sorumlu olduğu bildirilmektedir (13, 26). Dikkat çekici bir konu, ölümlerin pek çoğunun akut rejeksiyon sırasında uygulanan aşırı immüno-supressif tedavi döneminde oluştuğudur. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlar en siktir; bunu viral ve fungal enfeksiyonlar izlemektedir. En ciddi enfeksiyonlar, bakteriyel ve/veya fungal pulmoner enfeksiyonlardır. Enfeksiyon komplikasyonu olan hastaların % 65'inde akciğerlerin olaya katıldığı bildirilmektedir. Aspergillus ve Gram (-) bakteriler (E. coli, Klebsiella, Pseudomonas) en sık ölüm nedeni olan bakterilerdir (26).

2. Rejeksiyon

İkinci sıklıkta görülen komplikasyon ve ölüm nedenidir. Stanford serisinde ölümlerin % 18.3'ünün akut rejeksiyona bağlı olduğu bildirilmiştir. İlk iki yıl içinde, akut rejeksiyon ölümlerin % 22-27'sinde sebebi oluşturmaktadır. İlk Üç hafta içinde rejeksiyon gösterenlerde daha sonra ölümle sonuçlanan rejeksiyon görülme ihtimali çok yüksektir (27).

Önemli olan bir nokta, heterotopik kalp transplantasyonu yapılan hastalarda, ortotopik transplantasyon yapılanlara göre rejeksiyon tanısının konmasının daha güç olmasıdır (13). Hastanın kendi kalbinin, greftteki hafif bir fonksiyon kaybını kompanse etmesi bunun en önemli nedenidir. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan hastalarda iki kalbin asenkron çalışmasından oluşacak sekiz ayrı ses, gallop ritminin değerlendirilmesini güçleştirir. Elektrokardiyogramda ORS voltajı değişikliklerinin saptanması önemli bir yol gösterici olabilir. Klinik, elektrokardiyografik ve radyolojik veriler rejeksiyonun varlığını düşündürürse de, kesin tanı ancak perkütan transvenöz miyokard biyopsisi ile konabilir.

Erken histolojik değişiklikler başta perivasküler ve interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu ve ödem olmak üzere, damar endotel hücrelerinde şişme, dökülme, tromboz ve fibrin depozitlerinin oluşumu-

dur. İleti yolları miyokardın diğer kısımlarına göre daha fazla etkilenir. Makroskopik olarak miyokard kırmızı ve lastik kıvamındadır ve ventrikül duvarları kalınlaşmıştır. Bu değişikliklerin fizyolojik sonucu ise miyokarda restriksiyonla birlikte kompliyans azalmasıdır (9).

Rejeksiyon temelde antijen-antikor birleşmesi sonucu ortaya çıkan bir inflammatuar olay olduğuna göre inflamasyonun tüm klinik özelliklerini gösterir: Ateş, taşikardi, dermansızlık v.b. gibi sistemik belirtiler; olaya katılan organa ait fonksiyon bozukluğu (değişen derecede kalp yetmezliği); doku yıkımının genel işaretleri. Bunlar arasında kardiyak fonksiyondaki bozulma erken rejeksiyonun en önemli göstergesidir. Bu işaretler genellikle kalp kası yıkımını gösteren serolojik bulgular veya sistemik değişikliklerden çok daha önce ortaya çıkar. Sağ ventrikül rejeksiyonun oluşturduğu harabiyete özellikle hassastır. Bunda duvarın ince olmasının yanında, yüksek pulmoner basıncın husule getirdiği yükün etkisi olabilir (7).

Akut rejeksiyon tanısına yöneltecek ipuçları aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- a. Klinik bulgular: Sağ kalp yetmezliği bulguları.
- b. Elektrokardiyografik bulgular: ORS voltajında azalma (en sık bulgu), sağ eksen sapması, atriyal ve daha az olarak da ventriküler aritmiler, değişen derecelerde atriyoventriküler bloklar.
- c. Ekokardiyografik bulgular: Sağ ventrikül boyutlarında genişleme, sol ventrikül duvar kalınlığında artma.
- d. Transvenöz endomiyokardiyal biyopsi. Rejeksiyonun erken tanısında son derece önemlidir. Yukarıda tanımlanan histolojik değişikliklerin belirlenmesi ve gerilediğinin gösterilmesi hastanın izleminde son derece yararlı olur.
- e. Miyokard hasarını gösteren enzim yükselme-leri rejeksiyonun ileri aşamalarında ortaya çıkar.

Akut rejeksiyonun tedavisi, immüno-supressif tedavinin artırılmasıdır. Bu amaçla değişik merkezlerde farklı tedavi şemaları uygulanmaktadır (13, 26).

3. Greft Ateroskleroza

Greft ateroskleroza kalp transplantasyonu sonrası üçüncü sıklıkta ortaya çıkan bir komplikasyondur ve ilk iki yılda ölümlerin % 11'inden sorumludur. Yıllar ilerledikçe bu oran % 50'ye kadar çıkmaktadır (26). Patolojik bulgular immünolojik zedelenme sonucu intimada trombojenik bir yüzey oluştuğunu ve bunun trombosit agregasyonuna yol açtığını düşündürmektedir. Trombositlerden açığa çıkan mitojenik maddeler muhtemelen miyointimal hücre proliferasyonuna ve proliferen olan hücrelerin internai elastik laminadan geçerek göçüne neden olmaktadırlar. Bunların sonucu ise, intimada kalınlaşma ve lipid depo-

lanması ile birlikte tipik aterom plağının oluşmasıdır (9).

Çalışmalar greft aterosklerozunun HLA-A2 ve hatta A3 doku grubu antijenlerinin uygunsuzluğu ile ilişkili olduğunu, ayrıca 35 yaş üzerindeki donör kalplerde ve kan trigliserid düzeyi yüksek bulunanlarda daha sık geliştiğini göstermiştir (20). Bu nedenle günümüzde donörün genç olması, HLA-A2 doku grubu uygunsuzluğu bulunmaması ve kan trigliserid düzeyini düşürecek bir diyet uygulanması tercih edilmektedir. Ayrıca antiagregan tedavi de şiddetle tavsiye edilmektedir (26).

4. Malign Tümörler

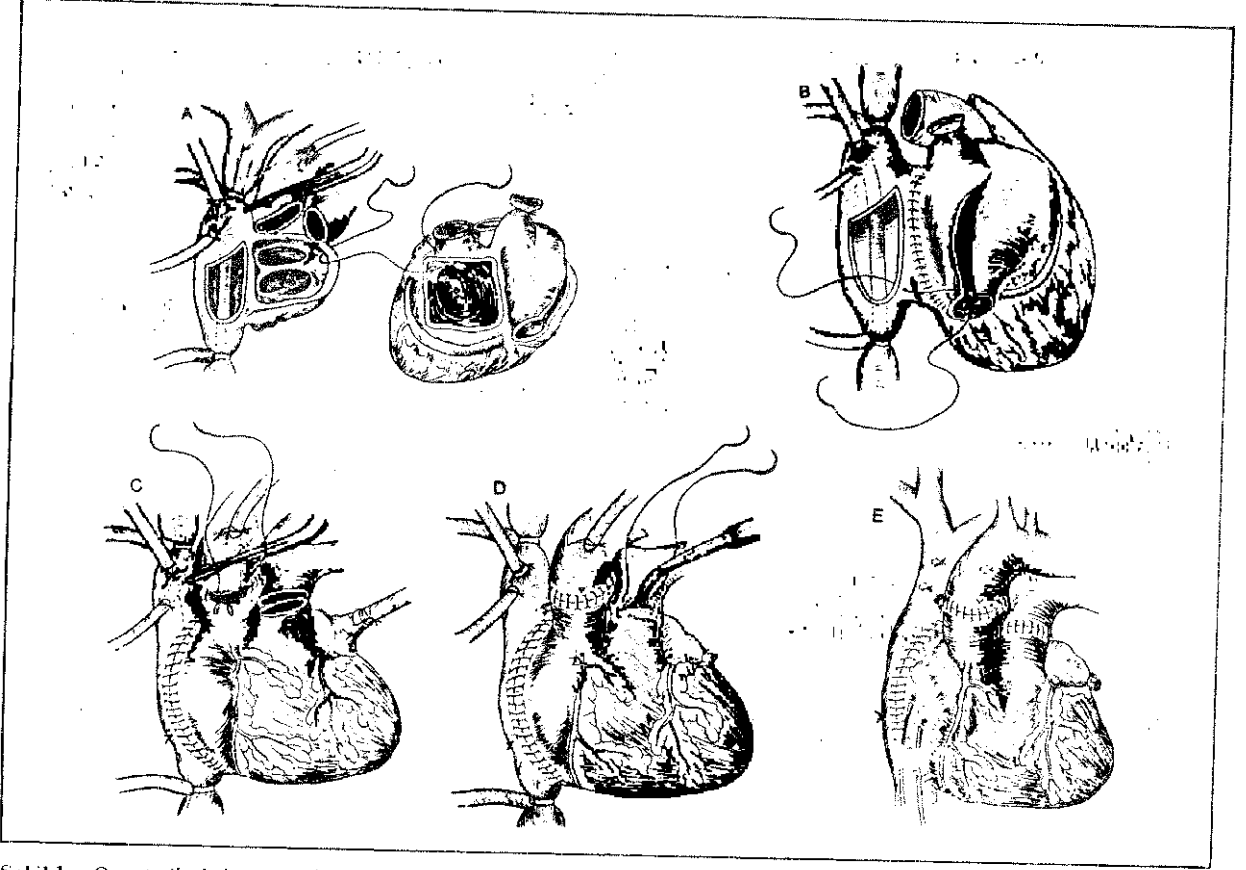
Stanford grubunun 1982 yılına kadar yapılan transplantasyonları, rapor ettikleri serilerinde transplantasyondan üç ay ve daha sonra % 12.8 oranında karsinom (148 hastanın 19'unda) geliştiği bildirilmiştir. Aslında transplantasyon sonrası kötü huylu tümörlerin gelişmesi bugün için iyi bilinen bir konudur ve transplantasyon sonrası uygulanan yoğun immüno-supresyona bağlanmaktadır.

5. Diğer Komplikasyonlar

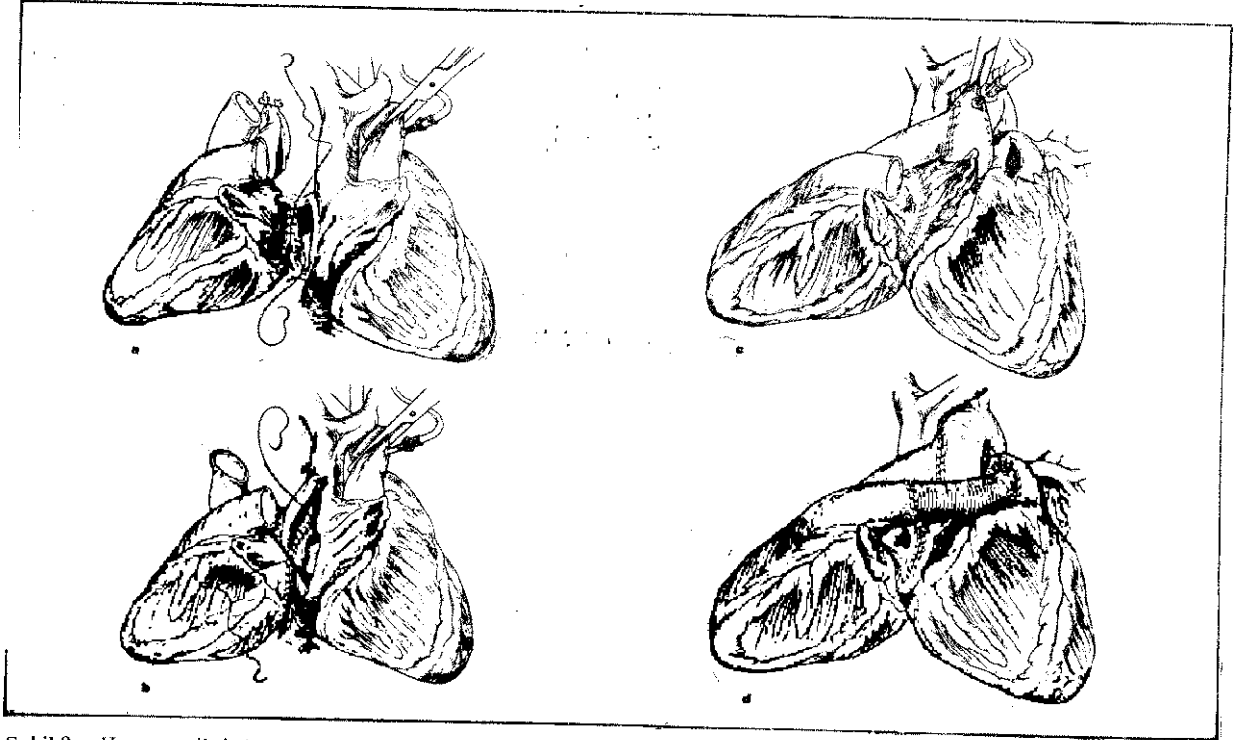
Kalp transplantasyonu sonrası görülen ve çok sık olmayan diğer komplikasyonlar arasında; pulmoner tromboembolizm, pulmoner hipertansiyon, serebrovasküler olay, intihar, hepatit, pankreatit, immüno-supressif ilaçların yan etkileri olarak osteoporoz, fémur başı aseptik nekrozu, non-fatal infeksiyonlar v.b., sistemik embolizm, çeşitli aritmiler ve ARDS (adult respiratory distress syndrome) bulunmaktadır (24, 27, 26).

RETRANSPLANTASYON

Daha önce de tartışıldığı gibi, kalp nakli yapılan hastaların önemli bir bölümünde, başta rejeksiyon olmak üzere, çeşitli nedenlerle verici kalbi fonksiyon göremez hale gelmektedir. Yeniden kalp nakli bu hastalarda yaşam için önemli bir seçenektir. Burada retransplantasyona giderken, heterotopik kalp transplantasyonu yapılan hastalarda, hastanın kendi kalbinin yerinde olduğunu hatırlatmakta yarar vardır. Bu, heterotopik transplantasyonların ortotopik transplantasyonlara göre önemli bir üstünlüğüdür. Deneimler, ikinci, hatta üçüncü kalp transplantasyonunun başarı ile yapılabileceği izlenimi vermektedir (25). İkinci transplantasyonda yaşam süresi ilk transplantasyondan yarısı kadar bildirilmektedir. Birinci transplantasyonda olduğu gibi, ölümler ilk üç ayda (immüno-supresyonun en yoğun olduğu dönem) yine en yüksektir. Retransplantasyon hastalarında enfeksiyon çok daha önemli bir ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak görülen enfeksiyonların tipi primer transplantasyonlardakinden farklı değildir. Retransplantasyonda hastaların çok daha uzun süre



Şekil-1. Ortotopik kalp transplantasyonunda cerrahi teknik.



Şekil-2. Heterotopik kalp transplantasyonunun cerrahi tekniği.

yoğun immüno-supressif ilaç alma zorunluluğunun bu komplikasyona yol açtığı düşünülmektedir. Doku uygunluk antijenlerinin retransplantasyonun geleceğini belirlemede önemi olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak replantasyon, fonksiyonunu yitirmiş transplante kalpler için bir çıkış yolu olarak görülebilir; ancak bunun gerçekleşmesinin bu konuda uzmanlaşmış bir ekip ve merkezi gerektirdiği unutulmamalıdır.

KALP - AKCİĞER TRANSPLANTASYONU

İster idiyopatik, ister konjenital kalp hastalığına bağlı olsun (Eisenmenger sendromu), son dönem pulmoner vasküler hastalıkların tedavisi cesaret kırıcıdır. Vazodilatörler genellikle başarılı sonuç vermez* tedavi sadece supportiftir. Uzun yıllardan beri akciğer veya birlikte (kombine) kalp-akciğer transplantasyonunun bu hastalar için tek seçenek olduğu düşünülmüştür. Ancak her iki tip transplantasyon da, transplante edilen akciğer dokusunda immüno-supresyona bağlı olarak ortaya çıkan değişiklikler, tek akciğer transplantasyonunda ventilasyon-perfüzyon dengesizliği, bronş iyileşmesinde yetersizlikler ve en önemlisi rejeksiyon nedeniyle yakın zamana kadar başarılı olamamıştır (3). Bu alandaki deneysel çalışmalar; 1. İnsanın kalp-akciğer transplantasyonunun tolere edip edemeyeceğinin belirlenmesi, 2. Uygun cerrahi yaklaşımın saptanması, ve 3. Cyclosporine A'nın immüno-supresyonun düzelmesine katkısının olup olmadığının belirlenmesine yönelmiştir. Bu konuda Stanford grubunun deneyimleri kalp-akciğer transplantasyonunun insanda uygulanmaya başlamasında dönüm noktası oluşturmuştur (17). Bunun yanında son yıllarda kalp transplantasyonu alanında kazanılan başarılar kombine kalp-akciğer transplantasyonuna yönelmenin yerinde olacağı izlenimi uyandırmıştır. Hiç şüphesiz bu yöntemle pulmoner vasküler direnci yüksek hastalarda ortotopik kalp transplantasyonu ile ortaya çıkacak problemler önlenmiş olacak ve bu hastalar için tavsiye edilen heterotopik kalp transplantasyonu tekniğine bir alternatif oluşturacaktır (27).

Kalp-akciğer transplantasyonu aslında cerrahi teknik olarak çok fazla güçlük oluşturmaz (Şekil-3). Médian torakotomi ve standart kardiyopulmoner bypass'dan sonra alıcının akciğerleri serbestleştirilir ve karınanın hemen üzerinden trakea kesilir; kalp de ortotopik transplantasyondaki gibi çıkarılır. Aynı anda, hazırlanmış olan donör kalp-akciğeri soğuk perfüzyonla birkaç dakika korunduktan sonra trakea, atriyumlar, aorta ve pulmoner arter anastomozları yapılarak implantasyon tamamlanır. Ancak burada disseksiyonun dikkatli yapılması, özellikle vagus, frenik sinir ve sol rekürrent larinjiyal sinirin korunması açısından büyük önem taşır (17).

Bu tip transplantasyon için de Cyclosporine-A immüno-supresyonda ümit verici görünmektedir. Rejeksiyonun izlenmesi ve erken tanısı transvenöz kardiyak biyopsi ile mümkün olabilmektedir. Ancak donör sağlanması halen önemli bir sorundur. Beyin ölümü gelişmiş, fakat akciğerleri tamamen normal ve enfeksiyonu olmayan verici bulmak güçlükler göstermektedir. Verici akciğer ve kalbini uzun süre koruyabilme teknikleri geliştirilebilirse, uzaklardan verici temini mümkün olabilecektir.

Bugüne kadar yapılmış olan kombine kalp-akciğer transplantasyonu sayısı henüz çok azdır; yayınlanmış vakalar on dolayındadır. Dolayısıyla tam bir istatistiksel değerlendirme yapabilmek için henüz erkendir. Ancak kesin olan nokta bu işlemin prognozu çok kötü, yaşamı kısıtlı hastalarda yaşama için bir şans olduğudur.

Bugün, pulmoner vasküler hastalık yanında diğer birçok hastalıkta da kombine kalp-akciğer transplantasyonunun uygulanabileceği düşünülmektedir. Bunlar arasında pulmoner atrezi veya diffüz pulmoner arteriyovenöz fistüller gibi kardiyak ve pulmoner gelişim bozuklukları, interstisyel fibrozis, kistik fibrozis gibi yaygın akciğer hastalıkları ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı sayılabilir (17).

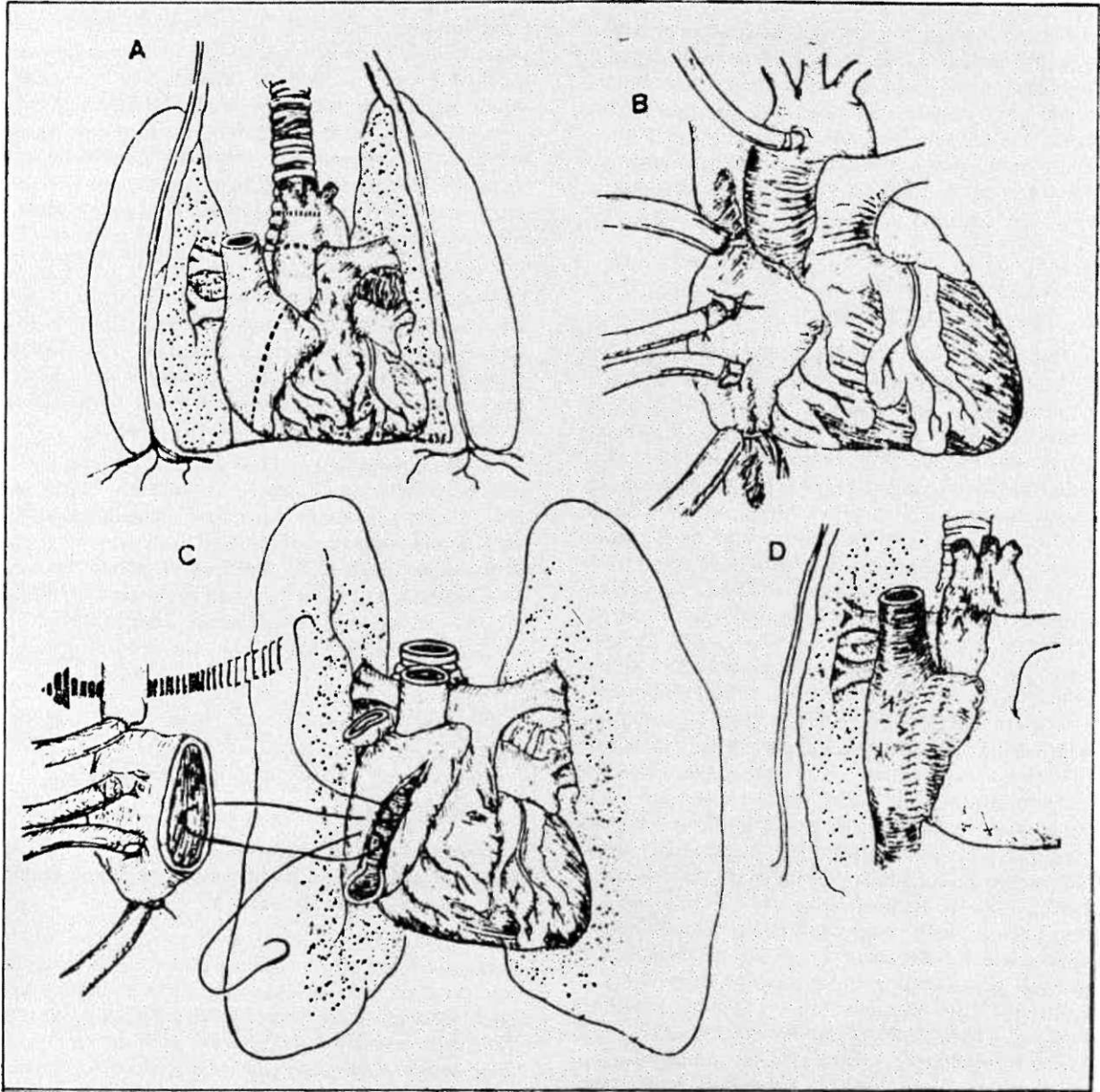
KALP TRANSPLANTASYONUNUN GELECEĞİ

Belirli bir grup hasta için kardiyak transplantasyonunun tedavi edici bir işlem olarak değeri bugün artık kabul edilmektedir (23, 4).

İmmüno-supressif tedavideki gelişmelerin transplantasyon sonrası komplikasyonları önemli ölçüde azaltması ve belki de kalp transplantasyonunun endikasyonlarını değiştirmesi beklenmektedir. Ayrıca verici-alıcı uyumunu sağlayacak, böylece en uygun verici seçimini mümkün kılacak immüno-lojik yöntemlerin gelişmesi hiç şüphesiz başarıyı önemli ölçüde artıracaktır (19).

Kalp transplantasyonunun en önemli sorunlarından olan "verici bulabilme"nin de gelecekte çözümlenebileceği konusunda umut verici gelişmeler vardır. Xenograft (özellikle maymundan insana) transplantasyonu ve ayrıca yapay kalplerle ilgili uygulamaların sorunlarının çözümlenerek yaygınlaşması kalp transplantasyonu alanında yeni bir çıkış açabilecektir.

Önceki bölümlerde de değinildiği gibi son zamanlarda kalp transplantasyonunun akciğer transplantasyonu ile birlikte yapılabileceği gösterilmiştir. Böylece sağlanan anatomik ve fizyolojik avantajlar, immüno-supresyondaki gelişmelerle birlikte kalp transplantasyonuna yeni bir boyut kazandırabilecektir.



Şek.H-3. Kombine kalp-akciğer transplantasyonunun cerrahi tekniği. A, B. Alıcının disseksiyonu ve kardiyopulmoner bypass için kanülasyon. C, D. Reimplantasyon.

SONUÇ

Son yıllarda kalp transplantasyonu konusundaki atılım 16 yıl öncesindeki gibi hemen sönmeyecek gibi görünmektedir. Çünkü bu ikinci alevlenme ve heyecan daha gerçekçi verilere dayanmaktadır. Son 16 yılın yoğun çalışmaları ile bu noktaya gelinmiştir.

Ancak baştan beri bildirdiğimiz çok başarılı sonuçların her merkezde elde edilebileceği de düşünülmemelidir. İyi gelişmiş bir kalp cerrahisi ya-

nında immünosupresyon konusunda deneyim ve donör elde edebilmek için iyi bir organizasyon da gereklidir. Ayrıca şüphesiz bu işlem kardiyoloji başta olmak üzere anestezi, patoloji, infeksiyon hastalıkları, nefroloji, hemşirelik gibi temel dalların da desteğini gerektiren bir takım çalışmasıdır. Transplantasyon merkezindeki kardiyoloji grubunun süratli koroner anjiyografi yapabilmesi ve rejeksiyon takibi için de endomiyokardiyal biyopsi imkânlarının bulunması gerekir.

Kalp transplantasyonu uygulamasının yeniden başlamasında tetiği çeken Cyclosporine-A'ya rağmen, immünosupresyon sorunu da tamamen çözümlenmiş değildir, Son zamanlarda giderek artan sıklıkta bildirilen yan etkiler bu ilacın başarısını gölgelemektedir.

Verici bulabilme ileri ülkelerde, gerekli yasal organizasyon ve alt yapı sağlanmış olmasına rağmen bir sorun olarak halen ortadadır. Toplumun ve hekimlerin inançları bu konuda önemli faktörlerdir, özellikle ülkemizde yaygınlaştırılacak bir kalp trans-

plantasyonunun en önemli sorunlarından birinin verici bulunması olacağından şüphe yoktur.

Fazla miktardaki paranın kalp transplantasyonu yapılmış az sayıdaki hastaya harcanması bile başta ABD olmak üzere, tüm dünyada tartışılan bir konudur (4, 20, 25).

Bu alandaki yoğun çalışmaların gelecekte kalp transplantasyonunu kolay ve daha yaygın uygulanabilir bir yöntem haline getirerek, ömrü kısıtlı hastalara yarar sağlayacağına şüphe yoktur.

KAYNAKLAR

1. Austen WG: Heart transplantation after ten years, N. Eng. J. Med. 298 : 682-4, 1978.
2. Austen WG, AB Cosimi: Heart transplantation after 16 years, N. Eng. J. Med. 311:1 436-8, 1984.
3. Barnard CN: A human cardiac transplant. An interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, S. Afr. Med. J. 41 : 1271-74, 1967.
4. Barnard CN: The present status of heart transplantation, S. Afr. Med. J. 49 : 213-17, 1975.
5. Barnard CN, MS Barnard, DKC Cooper, CA Curchio, J Hassoulas, D Novitsky, MB Wolpowitz: The present status of heterotopic cardiac transplantation, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81 : 433-39, 1981.
6. Bieber CP, SA Hurst, DA Schvinn. SW Jamieson, BA Reitz, PE Oyer, NE Shumway, EB Stinson: Complication in long-term survivors of cardiac transplantation, Transplant. Proc. 13 : 207-11, 1981.
7. Editorial (The Lancet): Cardiac transplantation: The second round, Lancet 1 : 687-8, 1980.
8. Hartzell VS, M Tago, Bj Gersh, JR Pluth, J Fetter, MP Kaye: Simplified method of heterotopic cardiac transplantation for left ventricular assist., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 85 : 434-9, 1983.
9. Jamieson SW: Cardiac transplantation. In: Weatherall DJ, JG Ledingham, DA Warrel, eds. Oxford Textbook of Medicine, Oxford: Oxford University Press, 189-90, 1983.
10. Jamieson SW, EB Stinson, NE Shumway: Cardiac transplantation in 150 patients at Stanford University, Br. Med. J. 1 : 93-95, 1979.
11. Knox RA: Heart transplants: To pay or not to pay, Science 209 : 570-5, 1980.
12. Leaf A: The MGH trustees say no to heart transplants, N. Engl. J. Med. 302 : 1087-8, 1980.
13. Losman JG: Heterotopic heart transplantation, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 86 : 632-3, 1983.
14. Losman JG, CN Barnard: Heterotopic heart transplantation: A valid alternative to orthotopic transplantation: Results, advantages, disadvantages, J. Surg. Res. 32 : 297-312, 1982.
15. Losman JG, II Levine, CD Campbell, RL Replogle, J Hassoulas, D Novitsky, DKC Cooper, CN Barnard: Changes in indications for heart transplantation, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 84 : 716-20, 1982.
16. Lower RR, NE Shumway: Studies an orthotopic transplantation of the canine heart, Surg. Forum 11 : 18-19, 1960.
17. Luether J, M Perloth: Cyclosporine associated chronic nephropathy, N. Eng. J. Med. 311 : 699-705, 1984.
18. Novitsky D, DKC Cooper, CN Barnard: The surgical technique of heterotopic heart transplantation, Ann. Thorac. Surg. 36 : 76-83, 1983.
19. Pennock JL, PE Oyer, BA Reitz, SW Jamieson, CP Bieber, J Wallwork, EB Stinson, NE Shumway: Cardiac transplantation in perspective for the future, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 83 : 168-77, 1982.
20. Reitz BA, NA Burton, SW Jamieson, CP Bieber, JL Pennock, eb stinson, NE Shumway: Heart and lung transplantation, J- Thorac. Cardiovasc. Surg. 80 : 360-72, 1980.
21. Reitz BA, EB Stinson: Cardiac transplantation - 1982, JAMA 248 : 1225-27, 1982.
22. Reitz BA, MB Wallwork, SA Hunt, MEB Pennock, RE Oyer, EB Stinson, NE Shumway: Heart and lung transplantation, N. Engl. J. Med. 306 : 557-64, 1982.
23. Report from the Council of the British Cardiac Society (November 1983). Cardiac transplantation in the United Kingdom, Br. Heart J. 52 : 679-82, 1984.
24. Stom TB, R Loertscher: Cyclosporine induced nephrotoxicity. Inevitable and interactable, N. Eng. J. Med. 311 : 728-9, 1984.
25. Uys CJ, AG Rose, CN Barnard: The pathology of human cardiac transplantation. An assessment after 11 years experience at Groote Schur Hospital, S. Afr. Med. J. 56 :887-896, 1979.
26. Watson DC, BA Reitz, PE Oyer, EB Stinson, NE Shumway: Sequential orthotopic heart transplantation in man, Transplantation 30 : 401-3, 1980.
27. Watson DC, BA Reitz, PE Oyer, EB Stinson, NE Shumway: Sequential orthotopic heart transplantation in man. Transplantation 30 : 401-3, 1980,