

Kalp Nakli ve Diğer Cerrahi Tedaviler

Mustafa ÖZBARAN, Tahir YAĞDI

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

Kalp cerrahisinde özellikle son 30 yılda sağlanan ilerlemeler önceden inoperabl kabul edilen hastaların çeşitli tekniklerle opere edilmesine olanak sağlayarak sağ kalım oranlarının artmasına neden olmuştur. Akut veya kronik kalp yetersizliğinin cerrahi tedavisinde seçilmiş olgularda koroner arter bypass cerrahisi başarı ile uygulanabilmektedir. Ancak bazı olgularda standart koroner cerrahisi uygulanamamakta veya yeterli fayda sağlamamaktadır. Transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon, kardiyomiyoplasti, sol ventrikül küçültme operasyonları, kök hücre tedavisi ve kapak cerrahisi kalp yetersizliği olgularında kullanılan bazı yöntemlerdir. Bu tekniklerle sağlanan sağkalım oranının tatmin edici olmaması ve son dönem kalp yetersizliğinde takip edilen olgu sayısının giderek artması cerrahları daha kalıcı ve etkili yöntem arayışına itmiştir. Özellikle son dönemlerde artan teknolojik ilerlemeler mekanik dolaşım desteklerinin hızla gelişmesine neden olmuş, önemli çalışmalarla sağkalım avantajı gösterilmiş ve bu durum ventrikül destek cihazı implantasyonu gibi cerrahi tekniklerin popülaritesinin her geçen artmasına ve sonuçta kullanımının yaygınlaşmasına neden olmuştur.

Yüksek doz uygun inotropik destek almasına rağmen ileri derecede hemodinamik bozukluk gösteren olgularda kısa veya uzun süreli mekanik destek uygulaması sıklıkla



Resim 1: Türkiye'de kalp nakline köprüleme amacıyla başarılı parakorporal pnömotik biventriküler destek cihazı implantasyonu uygulanan ilk olgunun nakil operasyonundan hemen önceki hali

olgunun hayatını idame ettirmesini sağlayacak tek silahtır. Bu tür olgularda bütün dünyada en sık kullanılan cihaz olan intraaortik balon pompasına (İABP) rağmen düzelme sağlanamayan olgularda sağkalımın idamesi ve hasta iyileşmesinin sağlanması "bridge to recovery" veya daha uzun süreli bir çözüm içeren bir sonraki tedavi seçeneğine dek hastanın yaşatılması "bridge to the next decision" amacıyla sistemik perfüzyonun düzeltilmesi ve idame ettirilmesi gereklidir. Erken dönemde bu destek tedavisinden fayda gören hastalar destek cihazından ayrılmıyorsa bu desteğin uzun süreli hale çevrilmesi gerekmektedir. Kalp nakli için gerekli kriterlere sahip olan olgularda nakil oluncaya kadar ("bridge to transplantation") uzun süreli kalp destek cihazları kullanılabilir (Resim 1, 2). Kalp nakline uygun olmayan olgularda ise kalıcı ("destination therapy") destek tedavisi uygulanabilir.



Resim 2: Resim 1'deki olgunun başarılı kalp nakli sonrası taburcu olmadan önceki hali

Kalp Nakli

Günümüzde kalp yetersizliği hastalarında nakile alternatif yada köprüleme olarak kullanılan yöntemler kalp nakli ile karşılaştırıldığında yetersiz kalmaktadırlar. Kalp nakli bu tekniklerin uygulanmadığı veya uygulandığı halde başarılı olunamayan durumlarda hasta sağ kalımı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.¹ Kalp nakli sonrasında 1 yıllık sağ kalım %85'in, 5 yıllık sağ kalım %70'in üstündedir.²

Tarihçe

Alexis Carrel'in 20. Yüzyılın başında ilk heterotopik kalp nakli denemesini gerçekleşmesinin ardından geçen yüzyılı aşan sürede kalp nakli kalp yetersizliğinin cerrahi tedavisinde altın standart olmuştur. Norman Shumway ve Richard Lower'ın ilk olarak 1960 yılında Stanford Üniversitesinde köpek üzerinde uyguladıkları ortotopik kalp nakli 1967'de Barnard tarafından 54 yaşındaki erkek hastada gerçekleştirilmiştir.³ Barnard ve arkadaşları 1970'li yılların başlarında insanda heterotopik kalp nakli gerçekleştirmişlerdir.⁴ Stanford Üniversitesinde kalp nakli sonrası 1 yıllık sağ kalım %60'ın üzerine çıkarılmıştır.⁵ 1970'li yıllarda endomiyokardiyal biyopsi ve rejeksiyonunun histolojik sınıflamasının geliştirilmesi ve 1980'li yıllarda Cyclosporin A'nın immünsüpresyon protokolüne sokulmasıyla kalp naklindeki gelişmeler çok hızlanmıştır.⁶

Türkiyede 1968 yılında yapılan ilk kalp nakli uygulamaları klinik başarıya ulaşmaz iken 1989 yılında Bayezid ve arkadaşları başarılı bir kalp nakli gerçekleştirmişlerdir.⁷ Ege Üniversitesinde ilk kalp nakli 1998 yılında yapılmış ve bugün Türkiyede en fazla kalp nakli yapılan merkez durumundadır⁸ (Resim 3).

Hasta seçimi

Kalp nakli için bir takım hasta seçim kriterleri ve endikasyonlar oluşturulmuştur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun 25%'in altında ve maksimal medikal tedaviye rağmen NYHA fonksiyonel kapasite III veya IV olması, koroner bypas cerrahisi, perkutan koroner girişim, transmiyokardiyal revaskülarizasyon, kalp kapak yetersizliği için cerrahi girişim, ventriküler anevrizmektomi veya volüm azaltıcı prosedürler gibi cerrahi tekniklerin yapılamıyor yada daha önceden uygulanmış olması, tüm girişimsel veya medikal tedaviye rağmen inatçı semptomatik ventriküler aritmi, intravenöz inotropiklere, ventrikül destek cihazlarına veya mekanik ventrilatöre bağımlı olma, akut kalp yetersizliği nedeniyle tekrarlayan hospitalizasyon, metastaz yapmamış kardiyak tümör bu endikasyonların başlıcalarıdır. Maksimum oksijen tüketiminin 10-14 mL/kg/dk'nın altında, pulmoner kapiller saplama basıncının 25 mmHg'nin üzerinde, plazma norepinefrin düzeyinin 600 pg/mL'nin üzerinde, N-terminal proBNP düzeyinin 5000 pg/mL'nin üzerinde olması diğer endikasyonlar arasındadır.

Nakil öncesi çeşitli laboratuvar testleri (kan grubu, panel reaktif antikor, tam kan sayımı, kan biyokimyası, koagülasyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, serolojik

testler), enfeksiyon taraması, ekokardiyografi, sağ ve sol kalp kateterizasyonu, miyokard perfüzyon ve viyabilite testleri (Thallium-201, PET gibi), maksimal oksijen tüketimi (VO2max) testi, göğüs hastalıkları, psikiyatri, diş hekimliği, kadın olgularda kadın hastalıkları ve doğum konsültasyonları tamamlanmalıdır.

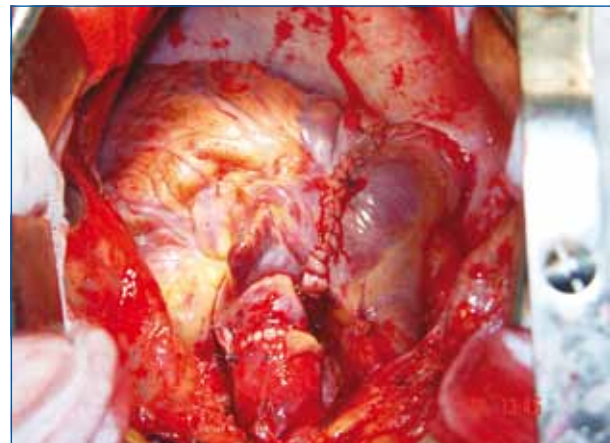
Kalp naklinin kesin kontrendikasyonları arasında geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon (pulmoner vasküler rezistans >5 Wood Ünitesi, transpulmoner gradiyent >15 mmHg), aktif enfeksiyon, ileri dönem renal veya hepatik bozukluk, ileri dönem primer akciğer hastalığı, deri kanseri hariç aktif malignite, semptomatik ileri periferik veya serebrovasküler hastalık, amiloidoz, süregelen madde bağımlılığı ve psikoz sayılabilir.

Kısmen geri dönüşümlü pulmoner hipertansiyon (intravenöz vazodilatör ajanlar sonrasında pulmoner vasküler rezistansın 3-5 Wood Ünitesi olması), 65 yaşın üstü, renal disfonksiyon (kreatinin klirensi <50), KOAH, pulmoner emboli öyküsü, son organ hasarı (retinopati, nefropati, nöropati) olan diyabet, osteoporoz, eski malignite öyküsü, periferik vasküler veya serebrovasküler hastalık ve psikososyal destek eksikliği kalp naklinin rölatif kontrendikasyonlarından bazılarıdır.

Kalp Nakline Hazırlık

Kalp nakli bekleme listesine alınıp yoğun bir tedavi ve takip uygulanan hastaların bir kısmı bu tedaviye çok iyi yanıt vermekte ancak bazı hastaların durumu tedaviye rağmen kötüleşmekte, sık sık hastaneye yatırılması gerekmekte, intravenöz inotropik, diüretik veya intraaortik balon pompası gibi mekanik destek cihazları uygulanması gerekebilmektedir.

Sıvı ve sodyum kısıtlaması, hepatit B, influenza ve pnömokok aşılı, düzenli egzersiz ve yürüyüş yaptırılmalı, düzenli olarak kontrollere gelinmesi sağlanmalıdır. Beta blokerler, aldosteron antagonistleri, diüretikler, ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör antagonistleri ve digital preparatları bu hastalarda sık sık kullanılan ilaçlardır. Akut kardiyak yetersizlikle hastaneye başvuran bazı olgularda intravenöz inotropik destek gerekebilir. İnotropik ilaç desteği ile kardiyak debi ve renal kan akımı artırılır.



Resim 3: Batriyal teknikle gerçekleştirilen ortotopik kalp nakli

Dobutamin b_1 , b_2 ve a_1 reseptörleri yoluyla inotropik, kronotropik ve vazodilatör etki gösterir. Dobutamin infüzyonu ile elde edilen semptomatik ve fonksiyonel iyileşme birkaç hafta veya ay devam edebilir. Fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan milrinone vazodilatör ve inotropik etkilere sahiptir. Milrinone hem sistemik vasküler rezistansı azaltarak miyokard oksijen tüketimini, hem de pulmoner vasküler rezistansı azaltarak sağ ventrikül yüklenmesini önleyebilir. Kalsiyum duyarlaştırıcı levosimendan miyokard üzerinde kontraktilite artırıcı etki, damar düz kasları üzerinde ise vazodilatör bir etki gösteren bir diğer ajandır. Kalp nakli bekleyen olgularda semptomatik rahatlama sağlamak amacıyla zaman zaman bu tür ilaçların kullanılmaları gerekebilir.

Kardiyak Donör Seçimi

Kalp naklinde kullanılacak donör organı sayısını ve kalitesini arttırmak amacıyla UNOS ve American College of Cardiology donörün sahip olması gereken kriterleri belirlemişlerdir.⁹ İdeal kardiyak donör yaşı erkeklerde 40'ın, kadınlarda 45'in altıdır.

Bir kişinin kardiyak donör olabilmesi için beyin ölümünün teyit edilmesi gerekir. Beyin ölümü beyin fonksiyonlarının tam ve irreverzibl olarak durmasıdır. Beyin ölümünde serebral kan akımının kesilmesi sonucunda oluşan iskemiye sekonder hücre iyon dengesi kaybolur ve geri dönüşümsüz bilinç kapallığı, beyin sapı reflekslerinin olmaması ve apne gelişir. Beyin ölümünün kesin tanısı koymak için apne testi sonucu pozitif olmalıdır.

Beyin ölümü sonrasında oluşan nörohümorale dengesizlik, katekolamin deşarjı, asit-baz dengesizliği ve hipofiz hormonları eksikliği gibi nedenlerle miyokardiyal disfonksiyon görülebilir. Donör kalbinin fonksiyonlarının korunması için ideal iskemik süre 4 saatin altındadır. İdeal bir kardiyak donörde primer beyin tümörü harici malignite, sepsise neden olan enfeksiyon, HIV enfeksiyonu, aktif viral hepatit, kalp hastalığı, diyabet, uzamış kardiyak arrest veya yüksek doz inotropik destek ihtiyacı olmamalıdır.

Donör Hazırlığı

Beyin ölümünü tanısı konulduktan sonra hipovolemi yada aşırı volüm yüklenmesi, elektrolit ve asit-baz dengesizliği, yüksek inotropik kullanımı, hipoksi, pulmoner konjesyon, ateletazi, aspirasyon, hipotermi ve anemi gibi sorunlar önlenmelidir. Hemodinamik dengeyi sağlamak için ekokardiyografi ve pulmoner arter kateterizasyonu ile elde edilen veriler ışığında girişimler başlatılmalıdır. Amaçlanan ortalama arteriyel basıncı en az 60 mmHg, santral venöz basınç en fazla 12 mmHg, pulmoner kapiller saplama basıncı en fazla 12 mmHg'dır. Normovolemi sağlanırken miyokard oksijen tüketimini artıran, yüksek enerjili fosfat depolarını azaltan yüksek doz β -agonistler ve inotropikler kullanılmamaya çalışılmalıdır.

Düşük sistemik vasküler rezistans varlığında antidiüretik hormon (ADH) verilerek vasküler tonus ve arteriyel kan basıncı düzenlenebilir. Hipotalamohipofizer fonksiyonların baskılanması sonucunda meydana gelen santral diabetes insipiduslu olgularda ADH infüzyonu ile saatlik

idrara çıkışı kontrol edilebilir. Sıklıkla tiroid hormon düzeylerinde akut düşme olur. Tiroid hormon replasmanı ile nakil sonrasında inotropik ihtiyacının belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir.¹⁰

Donör ve Alıcının Uygunluğunun Karşılaştırılması

Kalp naklinde donör kalbinin hangi alıcıya takılacağına kan grubu ile boy ve kilo ilişkisine göre karar verilir. Genel durumu daha kötü olan, acil nakil bekleyen veya nakil listesinde daha uzun süre bekleyen hastalar önceliğe sahiptir. Nakil öncesi panel reaktif antikor testi ile farklı HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikor seviyesinin tespit edilmesi ve lenfositotoksik antikorları negatif olan hastalara öncelik tanınması uygundur.

Donör Kalbinin Çıkarılması

Mediyan sternotomi yapılarak perikard açılır ve kalp muayene edilir. Donör kalbinde veya büyük damarlarda kalıtsal veya edinsel bir patoloji tespit edilmez ise eksplanasyon için prepare edilir. Heparin ile antikoagülasyon sonrasında vena kava superior azigos venin üzerinden bağlanır. Vena kava inferior perikard refleksiyonundan transekte edilir. Aortaya kros klemp konarak kardiyoplejik solüsyon verilir. Kardiyopleji tamamlandıktan sonra donör kalbi çıkartılması tamamlanır.

Miyokard Koruması

İyi bir miyokard korunması için öncelikle kardiyak arrest'in başlatılması ve sorunsuz olarak tamamlanması gereklidir. Eksplante edilen allogreftin transportu sırasındaki soğuk iskemi, implantasyon sırasındaki rölatif sıcak iskemi periyodu ve en sonundaki reperfüzyon dönemi miyokard korunması için önemli süreçlerdir.

Miyokardiyal iskemi sırasında metabolik ihtiyaçlar ve substrat temini arasındaki dengesizlik nedeniyle miyokard hasarı zamana bağımlı bir özelliğe sahiptir. Bu durum yüksek enerjili fosfatlarda azalmaya, artık ürünlerin birikimine, hücre içi asidoza membran hasarına ve kontraktil disfonksiyona neden olur.

Soğuk kardiyoplejik solüsyonlar hızlı ve eşit bir kardiyak soğuma oluşturarak kardiyak kontraksiyonu hızla durdurabilir. İdeal kardiyoplejik solüsyon enerji gereksinimini azaltmalı, organ transportu sırasında toksik ürünlerin kümülasyonunu engellemeli, normal iyonik kompozisyon ve pH'nın korunmasını sağlamalı, hücresel ödemi önlemeli ve reperfüzyon hasarını azaltmalıdır.

Sodyum içeriği yüksek olan ekstrasellüler kardiyoplejik solüsyonlar kristaloid ve ve kan kardiyoplejisi olarak kullanılabilirler ancak uzun süren iskemik sürelerde tatin edici olamamaktadırlar.¹¹ Potasyumdan daha zengin olan intrasellüler solüsyonlar uzamış iskemik sürelerde daha iyi koruma sağlarlar. EuroCollins, UW, Cardiosol, Celsior gibi intrasellüler formüller hücresel iyonik gradientin devamını sağlarlar.

Reperfüzyon miyokardiyal korunmadaki son fazdır. Reperfüzyon solüsyonuna eklenmeleri halinde süperoksit dismutaz ve katalaz gibi serbest oksijen radikal

koruyucuları iskemik miyokardın iyileşmesine yardım edebilirler.¹² Aspartat ve glutamat'tan zengin lökositler fakir solüsyonlar ile kardiyopleji uygulaması reperfüzyon hasarını azaltmak için kullanılabilir.

Kalp Naklinde Operatif Teknik

Ortotopik Kalp Nakli

Biatrinal Teknik

Median sternotomi ve heparinizasyon sonrasında arter kanülasyonu sıklıkla asendan aortadan venöz kanülasyon ise sağ atriümden bikaval teknikte yapılır. Donör kalbi operasyon salonuna getirildikten sonra tekrar kontrol edilir ve sol atriümdaki pulmoner ven girişleri birleştirilerek tek bir dikiş hattı oluşturulur. Alıcı kalbinin eksplantasyonu tamamlanınca donör kalbi operasyon sahasına getirilerek önce sol atriümler, ardından sağ atriümler anastomoze edilir. Atriüm anastomozları bittikten sonra, pulmoner arter ve aorta anastomozları tamamlanır. Kalp boşluklarından hava çıkarıldıktan sonra pulmoner arter ve aort anastomoz sütürleri bağlanarak kross klemp kaldırılır (Resim 4).

Bikaval Teknik

Bu teknikteki cerrahi yaklaşım ve aort kanülasyonu biatriyal teknikle benzerdir. Venöz kanülasyon ise direkt olarak vena kava superiora ve sağ atriümda vena kava inferiora yakın yapılır. Total kardiyopulmoner bypass geçilip aorta kross klemp konulduktan sonra sağ atriüm, vena kava superior ve vena kava inferior komşuluğundaki sağ atriüm dokusundan anastomozlar için doku kalacak şekilde eksize edilir. Bikaval teknikte de biatriyal teknikteki gibi ilk olarak donör ve alıcının sol atriümleri anastomoze edilir. Daha sonra sırasıyla inferior vena kava ve superior vena kava anastomozları yapılır. Pulmoner arter ve aort anastomozları standart teknikle gerçekleştirilerek işlem tamamlanır.

Heterotopik Nakil

Heterotopik teknik nadiren uygulanmaktadır. Yüksek riskli, sekonder pulmoner hipertansiyonlu, donörün



Resim 4: Türkiyede uzun süreli ventrikül destek cihazı takılan en küçük pediatrik olgu

alıcıya göre önemli derecede küçük olduğu, kardiyak fonksiyonları nakil sonrasında dolaşım yükünü kaldıracak olan ve acil nakil gereken olgularda uygulanmaktadır. Bu teknikte donör kalbi biyolojik bir ventrikül destek cihazı görevini görür.

Median sternotomi sonrasında aort kanülasyonu distal asendan aortaya yapılır. Vena kava superior innominate vene yakın, vena kava inferior kanülasyonu standart lokalizasyonda yapılır. Donör kalbinin inferior vena kavası bağlanır. Kross klemp sonrasında alıcının sol atriümü sol pulmoner venlerin sol atriüme ile birleştiği yere yakın olarak açılarak donörün sol atriümü buraya anastomoze edilir. Donörün vena kava superioru alıcının vena kava superioruna uç-yan teknikle anastomoze edilir. Donör aortası uç-yan teknikle alıcı aortasına anastomoze edilir. Donörün pulmoner arteri bir konduit yardımıyla alıcının pulmoner arterine anastomoze edilir.

Heterotopik kalp nakli belirgin şekilde artmış pulmoner vasküler rezistansa rağmen yapılabilir. Vücut yüzey alanı alıcıya göre küçük olan donör kalbi bu teknik ile kullanılabilir. Alıcı kalbi erken postoperatif dönemde hemodinamik bir destek görevi görmekte, eğer alıcı kalbi iyileşirse donör kalbi çıkartılabilmekte, ciddi rejeksiyon periyodlarında kardiyak fonksiyonlar sürdürülebilir. Bu teknikte alıcı kalbinin potansiyel emboli ve aritmi kaynağı olması, alıcı kalbinin hemodinamik desteği nedeniyle rejeksiyon bulgularının atlanması sıkıntı yaratabilir.

Nakil Sonrası Dönem

Kalp nakli sonuçlarını belirlemede preoperatif ve operatif parametreler ile, postoperatif erken dönemdeki etkin hemodinamik destek ve uzun süreli takip rol oynamaktadır. İmmünsüpresif ilaçların yan etkileri, rejeksiyon, enfeksiyon ve koroner allogreft vaskülopatisi gibi nakile spesifik problemler ile mücadelenin başarısı hastanın sağ kalım şansını belirlemektedir.

Donör kalbinin maruz kaldığı soğuk iskemik periyod ve nakil sırasındaki yetersiz miyokard koruması, alıcıdaki yüksek pulmoner rezistans ve nakil öncesindeki uzamış düşük kardiyak debiyeye bağlı organ disfonksiyonları post-nakil kardiyak performansı bozabilir. Donör kalbindeki denervasyon nedeniyle hipovolemi, hipoksi ve anemi gibi stresli durumlara yanıt verilebilmesi ancak dolaşımdaki katekolamin varlığına bağlıdır. Nakil öncesindeki uzun süreli yüksek doz inotropik destek miyokardiyal katekolamin depolarını azalttığı için postoperatif dönemde inotropik destek gerekebilir.

Preoperatif dönemde volüm fazlası olan olgularda sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Preoperatif dönemde renal disfonksiyon oranı yüksek olan bu olgularda calcineurin inhibitörü immünsüpresiflerin nefrotoksik etkileri nedeniyle akut böbrek yetersizliği riski yüksektir. Bu hastalarda perfüzyon basıncı yüksek tutulup renal perfüzyonu arttırmak için renal dozdan dopamin infüzyonu uygulanmalıdır.

Erken dönemde görülebilen allogreft yetmezliği ve sağ ventrikül yetersizliğine dikkat edilmelidir. Alıcıdaki pul-

moner hipertansiyon, yüksek pulmoner vasküler rezistans ve yetersiz miyokard korunması sağ kalp yetmezliği gelişmesi riskini artırır. Donör sağ ventrikülü özellikle uzun iskemik süre sonrasında yüksek pulmoner rezistansa adapte olamaz.¹³ Bu olgularda sağ ventrikül ardyükünü düşürmek için nitrik oksid kullanılabilir.¹⁴ Prostaglandin E₁ ve levosimendan kullanılabilir diğer ajanlardır.¹⁵ İzoproterenol kardiyak debiyi artırırken pulmoner vasküler rezistansı da düşürür, bu nedenle tercih edilen inotropik ajandır. Dobutaminin de benzer etkileri vardır. Bu önlemler yetersiz kalırsa intraaortik balon pompası, ECMO ve sağ ventrikül destek cihazları kullanılabilir.

Kardiyopulmoner bypass sonrasında yeterli kardiyak debi elde etmek için kalp hızının 100-110 arasında olması amaçlanır. Kan transfüzyonu ile hemoglobinin 10 gr/dL düzeyine çıkartılması sağlanabilir.

Erken dönemde görülen atriyoventriküler blok ve sinüzal bradikardi genellikle geçici olup özellikle biatriyal anastomoz uygulanan olgularda sık görülmektedir. Kalıcı pacemaker endikasyonu koymak için yaklaşık 2 hafta beklenmelidir.

Kalp nakli sonrasında gözlenen triküspit yetersizliği nedenleri arasında alıcının pulmoner basıncının yüksek olması, sağ ventrikül yetersizliği, biatriyal teknikteki geniş sağ atrial anastomozu bağı olarak triküspit kapak ve sağ atrium geometrisinin değişmesi ve endomiyokardiyal biyopsi sırasında oluşan kapak hasarı sayılabilir.¹⁶

Postoperatif İmmünsüpresif Tedavi

Nakil gerçekleştirildikten hemen sonra T lenfositleri ve antijen sunan hücreler donör kalbindeki vasküler endotele karşı immün yanıtı başlatırlar. İmmünsüpresif ilaçlar rejeksiyonu önlemek amacıyla erken dönemde verilmelidirler. İmmünsüpresif tedavi protokolleri indüksiyon, idame ve rejeksiyon tedavisi olmak üzere başlıca üç ana kategoride oluşturulmuştur. İmmünsüpresif tedavi erken rejeksiyon riskini azaltıp toleransın gelişmesini indükleyen yüksek doz başlangıç tedavisi ile başlar. Kalp nakli sonrasında standart üçlü immünsüpresif tedavi uygulaması önerilmektedir. Calcineurin inhibitörleri olan cyclosporine ve tacrolimus, antiproliferatif ajanlar olan azathioprine ve mycophenolate mofetil ile kortikosteroidler bu tedavinin başlıca bileşenleridir. Antiilenfosit antikörler olan "antithymocyte globulin", OKT3 veya interleukin-2 reseptör blokerleri basiliximab ve daclizumab indüksiyon ajanı olarak üçlü tedaviye eklenebilirler. Sirolimus ve everolimus alternatif olarak kullanılan ajanlardır. Nakil öncesinde böbrek fonksiyonları bozulan olgularda antiilenfosit antikörler erken dönemde başlanarak, calcineurin inhibitörlerine bağlı böbrek yetmezliği gelişmesi riski azaltılabilir.

İmmünsüpresif tedaviye nakil işleminin hemen öncesinde başlanmaktadır. Mycophenolate mofetil genellikle operasyon öncesinde oral yolla başlanır. Operasyon öncesinde 250-500 mg (veya 5-10 mg/kg) metilprednizolon intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bypass çıkışında aynı doz intravenöz olarak verilir. İlk 24 saatte 8 saat ara

ile 125 mg intravenöz olarak verilir. Calcineurin inhibitörleri erken postoperatif dönemde tedaviye eklenir.

İlk üç ay yüksek tutulan immünsüpresyonun yoğunluğu daha sonra kademeli olarak azaltılabilir. Rejeksiyon gelişmeyen olgularda kortikosteroidler çok düşük dozda verilebileceği gibi tamamen kesilip ikili tedaviye geçilebilir.

İmmünsüpresif ilaçların kullanılmasıyla enfeksiyon ve malignite gibi immün sistemin baskılanmasına sekonder sonuçlar ile hipertansiyon ve renal disfonksiyon gibi non-immünolojik yan etkiler gelişebilir.

Rejeksiyon Tanı ve Tedavisi

Rejeksiyon donör kalbine karşı organizmanın gösterdiği bir reaksiyondur. Kalp nakli sonrasında görülen rejeksiyonlar genellikle hücresel olup humoral veya vasküler rejeksiyon daha az görülür. Günümüzde akut ve özellikle greftin implantasyonundan sonra saatler hatta dakikalar içinde gelişebilen hiperakut rejeksiyon insidansı belirgin olarak azalmıştır.¹⁷

Akut rejeksiyon atakları çoğunlukla klinik bulgu vermemekle birlikte ateş yüksekliği, halsizlik, güçsüzlük, miyalji ve gripal enfeksiyon gibi nonspesifik semptomlar oluşturabilir. Taşikardi, supraventriküler aritmi ve perikardiyal efüzyon rejeksiyon bulgusu olabilir. Rejeksiyon atağında kardiyak depresyon gelişip kalp yetersizliği bulguları ortaya çıkabilir

Endomiyokardiyal biyopsi rejeksiyon takibinde son derece güvenilir bir tetkiktir. Biyopsi sonrasında sağ ventrikül perforasyonu, triküspid kapak hasarı, ventriküler ve supraventriküler aritmi, geçici kalp bloğu, enfeksiyon, kateter ponksiyon yerinde hematoma veya arteriovenöz fistül görülebilmektedir. Biyopsiler ISHLT kriterlerine göre değerlendirilir.¹⁸ Rejeksiyonun derecelendirmesi lenfosit infiltrasyonunun yoğunluğuna ve miyosit nekrozu düzeyine göre yapılır. Biyopside ve immünfloresan çalışmada endotel hücrelerinin şişmesi, endotel hücre nekrozu, vaskülit, mikrovasküler tromboz, interstisyel ödem ve hemoraji humoral rejeksiyonun göstergeleridir. Rejeksiyon kliniği olan ancak biyopsi bulgusu olmayan olgularda humoral rejeksiyon düşünülmelidir.

Nakil sonrasında ilk ay haftada veya 10 günde bir, taburcu edilen olgularda 3. aya kadar 15 günde bir, 3. ay ile 6. ay arasında ayda bir, 6. aydan sonra ise 3 ayda bir rutin biyopsi ve kontroller yapılmalıdır. Hastanın rejeksiyon atakları ve kliniği göz önüne alınarak ikinci yıldan itibaren biyopsi aralıkları genişletilebilir.

Sitoimmunolojik monitorizasyon, "signal-averaged electrocardiography", manyetik rezonans görüntüleme, technetium ventrikülografi ve çeşitli immunolojik markörler endomiyokardiyal biyopsiye alternatif noninvaziv yöntemler olarak denlenmektedir.

Postoperatif ilk üç ayda görülen tüm rejeksiyonlarda veya herhangi bir dönemde görülen ağır rejeksiyonlarda üç gün 500 mg veya 1 gr/gün IV metilprednizolon kullanılır. Diğer ataklarda 80-100 mg/gün oral prednizon verilir ve takip eden günlerde ilacın dozu giderek azaltılır.

Semptomatik ağır rejeksiyon ataklarında tedaviye Thymoglobulin veya OKT3 eklenebilir yada plazmaferez, heparinizasyon ve total lenfoid irradyasyon düşünülebilir.

Enfeksiyon Profilaksi ve Tedavisi

Kalp nakli sonrasında pek çok patojen mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri olan enfeksiyona neden olabilir. Genel patojenler, fırsatçı patojenler, alıcıdaki endojen patojenler ve donör kaynaklı enfeksiyon etkenleri bu hastalardaki enfeksiyonların başlıca nedenleridir. Kalp nakli sonrasındaki enfeksiyonlara karşı gelişen inflamatuvar yanıtta azalma enfeksiyonların subklinik seyretmesine neden olabilir. Akut rejeksiyon atakları sırasında verilen yoğun immünsüpresif tedavi enfeksiyon riskini artırır. Sitomegalovirüs (CMV) gibi kronik enfeksiyon etkenleri de rejeksiyon riskini artırır. İmmünsüpresyonun derecesi arttıkça enfeksiyon gelişme riski o kadar artar.

İmmünsüpresif ilaçlar, alıcının yaşı, ek hastalıklar (diyabet, renal disfonksiyon, karaciğer hastalığı), deri yüzeyinin bütünlüğünün korunması, CMV ve Ebstein-Barr virüsü (EBV) gibi immün sistemi etkileyen enfeksiyonların varlığı, preoperatif ventrikül destek cihazı veya mekanik ventilatör desteği enfeksiyona karşı organizmanın immun yanıtını belirleyen unsurlar arasındadır.

Nakil sonrasında enfeksiyon riski ilk aylarda en yüksek seviyede iken 6. ayda stabilizasyona ulaşır. Postoperatif erken dönemde yoğun bakımdaki invaziv monitörizasyon kısa tutulmalıdır. Asepsi-antisepsiye azami önem gösterilmelidir. Özellikle ilk haftalarda çiğ sebze ve meyvelerin, pastörize olmamış içeceklerin tüketilmemesi gereklidir.

Nakil hastalarında rutin kardiyak cerrahi sonrası uygulanan antibiyotik profilaksisine ek olarak ilk yılda trimetoprim/sülfometaksazol kullanılarak pneumocystis carinii, listeria monocytogenes, nocardia astroides ve toxoplasma gondii'ye karşı profilaksi amaçlanır. Herpes simpleks (HSV) profilaksisi için acyclovir, muukokutanöz candida profilaksisi için oral nistatin önerilmektedir.

Nakil öncesinde tetanus, pnömokok, hemofilus influenza, hepatit B, hepatit A, influenza A ve B immunizasyonu yapılmalı, operasyon sonrasında canlı aşılardan kaçınılmalı ve her sene influenza aşısı yaptırılmalıdır. Tüberkülin testi pozitif olan olgularda postoperatif 1. aydan sonra profilaktik olarak 9-12 ay süreyle izoniazid verilmelidir.

Postoperatif erken dönemde sıklıkla cerrahi insizyonlar, invaziv monitörizasyon, akciğerler veya üriner sisteme ait bakteriyel veya mikotik etkenlere bağlı enfeksiyonlar görülür. Stafilokoklar nakil hastalarında en fazla hastalık oluşturan gram pozitif bakterilerdir. Erken dönemde en sık görülen enfeksiyonlar yara yeri enfeksiyonu, sepsis, pnömoni ve üriner enfeksiyonlardır. Birinci ayın sonunda immün sistemle ilişkili olan viral enfeksiyonlar (CMV, EBV, HSV, hepatit B, hepatit C) etkili olmaya başlar. CMV nakil sonrasındaki en önemli patojenlerin başında gelmektedir. Aktif CMV enfeksiyonu antijen ve sitokinler yoluyla hücrel etkiler oluşturup rejeksiyon ve allograft vaskülopati gibi akut ve kronik dönem sonuçlarına yol açabilir. En sık 1. ve 4. aylar arasında gözlenmekte ve ilk iki yıl içinde olguların %20'sinde izlenmektedir.

Profilaksi ve tedavisinde ganciclovir ile valganciclovir kullanılmaktadır. Birinci aydan sonra pneumocystis carinii, aspergillus, cryptococcus, listeria monocytogenes, nocardia, tuberküloz, toxoplazma, leishmania, trypanosoma cruzi gibi fırsatçı patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar görülmeye başlar. Nakil sonrası ilk bir yıl içinde sıklıkla akciğer, kan, gastrointestinal sistem, üriner sistem ve deriye ait enfeksiyonlar görülür.

Kardiyak Allograft Vaskülopati (KAV)

Kalp naklinden sonra erken dönemde koroner arterlerde intimal proliferasyon ile başlayan patolojik süreç ileri dönemde diffüz yayılım gösteren konsantrik daralma, distal tıkanıklıklar ve kollateral azlığı ile karakterli bir görünüme kavuşur. Kardiyak allograft vaskülopati uzun dönemde mortalitenin en önemli nedenidir. Kronik rejeksiyonun bir formu olarak değerlendirilmektedir. Sitokinler, inflamatuvar mediatörler, kompleman aktivasyonu ve lökosit adezyon molekülleri immünolojik hasar ile vasküler proliferatif reaksiyona zemin hazırlarlar. Beş yıl sonunda hastaların yarısını etkileyen KAV, 10 yıl yaşayan hastaların pek çoğunda değişik derecelerde görülmektedir.¹⁹ Sık geçirilen akut rejeksiyon atakları, HLA uyumsuzluğu, humoral rejeksiyon, yaşlı donör, yaşlı erkek alıcı, CMV enfeksiyonu, yüksek lipid ve homosistein değerleri ve uzun iskemik süre başlıca risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Donör kalbi denerve olduğu için oluşan iskemi anjina oluşturmaz. Hastada ciddi bir bulgu olmadan ani gelişen ventriküler aritmi, akut kalp yetersizliği ve ani ölüm ciddi koroner allograft vaskülopatiyi düşündürmelidir. Tanıda koroner anjiyografi kullanılabilir. Birlikte intravasküler ultrasonografi daha duyarlı bir tetkiktir.

Statinler kolesterol düzeyini düşürüp, inflamatuvar mediyatör oluşumunu ve endotel disfonksiyonunu önleyerek KAV'nin ilerlemesini durdurabilirler. Everolimus ve sirolimusun KAV gelişimini önlemede faydalı oldukları iddia edilmektedir.^{20,21}

Malignite

Nakil sonrası uzun süreli immünsüpresif tedavi malignite insidansını yaklaşık 100 kat artırarak hastaların yaklaşık %4-18'ini etkilemektedir.^{22,23} Cilt kanserleri, postnakil lenfoproliferatif hastalık ve akciğer maligniteleri en sık görülen malignitelere aittir.

Hipertansiyon

Hipertansiyon nakil sonrasında hastaların %50-90'ında gelişmektedir. Kortikosteroidlere bağlı sıvı retansiyonu, calcineurin inhibitörlerine bağlı tübüler nefrotoksisite ile renal ve sistemik arteriollerde olan vazokonstriksiyon hipertansiyon gelişiminde etkilidir. Tacrolimus cyclosporine'e göre daha az hipertansiyon yapıcı bir etkiye sahiptir.

Kronik Renal Disfonksiyon

Cyclosporine uzun süre kullanılan hastalarda geri dönüşümsüz progresif böbrek yetersizliğine neden olabilir. ISHLT verilerine göre 10 yılda nakil hastalarının

%40'ında kreatinin düzeyi 2.5 mg/dL'nin üzerine çıkmakta, diyaliz veya renal nakil ihtiyacı ortaya çıkmaktadır.²²

Ventrikül Destek Cihazları

İlk olarak 1966 yılında DeBakey tarafından aort ve mitral kapak replasmanı uygulanan bir olguda sol atrium ile aksiller arter arasına yerleştirilen pulsatil bir cihaz ile ventrikül destek uygulamaları başlamıştır.²⁴ Son yıllarda bu konuda büyük aşamalar kaydedilmiştir.

Mekanik destek cihazı kullanımı için genel olarak 4 ana endikasyon sayılabilir:

1. Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen kardiyogenik şok
2. Kardiyak cerrahi sonrasında gelişen miyokardiyal disfonksiyon
3. Miyokardite sekonder gelişen akut kardiyak yetmezlik
4. Dekompanze konjestif kalp yetersizliği

Akut miyokard infarktüsü geçiren olguların küçük bir bölümünde ventriküler destek uygulaması bir seçenek olmaktadır. Bu olgularda ek organ hasarı pek gözlenmediği için miyokardiyal fonksiyonların toparlaması amacıyla kısa süreli destek uygulanabilir. Masif infarktüste ve yaklaşık 7 günlük destek uygulamasına olumlu yanıt vermeyen olgularda erken nakil veya uzun süreli mekanik destek düşünülmelidir. Kardiyak cerrahi sonrasında miyokardiyal disfonksiyon gelişen olgularda eğer preoperatif dönemde ventrikül fonksiyonları iyi ise disfonksiyonun geri dönüşümlü olduğu düşünülerek kısa süreli ventrikül desteği uygulanabilir. Ancak preoperatif ventrikül disfonksiyonu olan olgularda uzun süreli destek cihazları düşünmek daha akılcıdır.

Akut miyokarditli olgularda miyokardiyal fonksiyonların ani olarak bozulması söz konusudur. Genellikle genç olan bu olgularda geri dönüşüm olasılığı yüksektir ve hemodinamik veriler bu cihazların çıkartılmasına imkân verecek şekilde düzelebilir (bridge to recovery).²⁴ Düzeltme görülmeyen olgularda uzun süreli destek cihazları kullanımına geçilmelidir.

Kronik kalp yetersizliğindeki akut veya kronik dekompanzasyon mekanik ventriküler destek uygulamasının en sık başvurulduğu durumdur. Bu tür olgularda mekanik destek cihazları daha çok nakile köprü oluşturmak (bridge to transplantation) amacıyla kullanılırlar.²⁵⁻²⁷

Kalp yetersizliği bulguları olan bir hastada optimal önyük, maksimal inotropik ilaç desteği, düzeltilmiş metabolizma ve intraaortik balon pompası desteğine rağmen kardiyak indeks 2.0 lt/dk/m² nin altına iniyorsa, sistemik vasküler rezistans 2000 dyn.sec/cm⁻⁵'nin üzerinde ise, atrial basınç veya pulmoner kapiller saplama basıncı 20 mmHg'dan yüksek ve idrar çıkışı 20 ml/saatten az yani kardiyogenik şok mevcut ise ventriküler mekanik destek gereklidir.²⁸

Uzamış kardiyak arrest veya CPR'a bağlı belirsiz nörolojik durum, majör end-organ disfonksiyonu, ağır hemo-

dinamik bozukluk, majör koagülopati, aktif enfeksiyon ve şüpheli sosyal destek durumunda uzun süreli destek yerine kısa süreli destek uygulaması düşünülebilir.

Mekanik desteğin kontrendike olduğu durumlar: sepsis, multiorgan yetmezlik, irreversibl nörolojik hasar, metastazlı malignite, kronik böbrek yetmezliği, ciddi periferik arter hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kan hastalıkları ve ileri KOAH'tır.

Cihaz Seçimi

Ventrikül destek cihazları sınıflamasında değişik kriterler kullanılmaktadır; destek sürelerine göre (kısa veya uzun dönem), implantasyon özelliklerine göre (implante edilebilen, paracorporal veya ekstrakorporal), arteriyel nabız basıncı oluşturabilmelerine göre (pulsatil veya nonpulsatil), sağladıkları destek tipine göre (univentriküler destek, biventriküler destek veya total yapay kalp) sınıflandırılabilirler.

En sık kullanılan cihazlar arasında; Abiomed BVS 5000, Levitronix CentriMag, Sentrifugal Pompa, TandemHeart pVAD, İmpella, Hemopump, ECMO (Ekstrakorporeal membran oksijenasyon cihazı), Thoratec VAD, TCI HeartMate LVAD, Novacor LVAS, Berlin Heart Excor, Heartmate II LVAD, Berlin Heart Incor, MicroMed DeBakey VAD, Heartware HVAD, Cardiowest TAH sayılabilir. Bu cihazlar arasında Berlin heart Excor her yaş ve kilodaki hastada kullanılabilmesi ve gerektiğinde biventriküler destek sağlayabilmesi nedeniyle tarafımızca da çok fazla tercih edilen bir cihazdır (Resim 5).^{29,30}

Ventrikül Destek Cihazlarının Komplikasyonları

Kanama ve hemoliz, enfeksiyon, endokardit, ventriküler aritmi, hava embolisi, sağ ventrikül yetmezliği, cihaz malfonksiyonu'dur.

Sağ ventrikül yetmezliği sol ventrikül destek cihazı takılan olgularda postoperatif dönemde karşılaşılan en önemli sorunlardandır. Preoperatif dönemdeki yüksek sağ ventrikül stroke work indeksi ve düşük pulmoner arter basıncı implantasyon sonrasında sağ ventrikül yetmezliği gelişme riskini arttıran faktörlerdir.^{31,32} Preoperatif düşük pulmoner arter basıncına sahip olguların ise daha düşük kontraktıl kapasiteye sahip oldukları ve bu nedenle yüksek pulmoner arter basıncı oluşturamayacakları düşünülmektedir. Sağ ventrikül yetmezliği gelişen olgularda farmakolojik destek olarak dobutamin, epinefrin ve pulmoner vazodilatörler (isoproterenol, prostaglandin E1, milrinone, nitrik oksit) kullanılabilir. Bu destek yetersiz ise sağ ventrikül destek cihazı implantasyonu düşünülmelidir.

Sol Ventrikül Hacim Azaltıcı Operasyonlar

Parsiyel Sol Ventrikülektomi

Batista son dönem dilate kardiyomyopati olgularda sol ventrikülün bir kısmını eksize ederek çıkartmış ve olumlu sonuçlar aldığını açıklamıştır.³³ Bu teknikle sol

ventrikül kavitesi küçültülerek duvar geriliminin azaltılması ve ventrikül fonksiyonlarının düzeltilmesi amaçlanmıştır. Cleveland Kliniğın 1997 yılında açıkladığı erken sonuçlara göre postoperatif ilk 6 ayda sağkalım oranlarının nakil olgularıyla benzer olduğu ve önemli sayıda olgunun erken dönemde fonksiyonel düzelmeye sağladığı ifade edilmiştir.³⁴

Parsiyel sol ventrikülektomide sol ventrikül apeksi ile papiller adaleler arasındaki sol ventrikül duvarının rezeke edilmesi ile sol ventrikül kitlesinin yarıçapa oranının artırılması, bunun sonucunda sol ventrikül duvar stresinin düşürülerek ventrikül fonksiyonlarının iyileştirilmesi amaçlanmıştır. Parsiyel sol ventrikülektomiden sonra sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde düzelmeye tespit edilmekle birlikte olaysız dönem ve rekürren yetmezlik oranları istenen seviyeye düşürülemediği görülmüştür. Franco-Cereceda ve arkadaşları üç yıllık takipte sağkalım oranını %60 ve yetmezlik gelişmeyen hasta oranını %26 olarak açıklayarak bu tekniğın kalp nakline göre yetersiz olduğu yorumunu yapmışlardır.³⁵ Parsiyel sol ventrikülektomi sonrasındaki sağ kalım oranlarının nakil sonrası sağ kalım oranlarının çok daha altında kalması pek çok merkezin bu tekniğın uygulamasını durdurmasına neden olmuştur.

Günümüzde parsiyel sol ventrikülektomi operasyonunun kalp yetersizliğinin cerrahi tedavisindeki yerinin çok önemli olmadığı söylenebilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki artış myokardiyal kontraktilitenin düzelmesinden ziyade sol ventrikül end diastolik volümdeki düşmeye bağlıdır.

Dor Prosedürü (Endoventriküler Sirküler Yama Plastisi)

Buckberg ve arkadaşları kardiyak ejeksiyon, izovolümetrik kontraksiyon ve doluşun myokardiyal bandın farklı kısımlarında meydana geldiğini göstermiştir.³⁶ Sarkomerdeki %15 fraksiyonel kısalmaya rağmen çift helikal şekle sahip olan kalp %60 ejeksiyon fraksiyonuna ulaşabilmektedir. Yetmezlikli kalpte ise çift helikal şekil daha transvers bir hal almakta ve kalbin şekli daha çok sferik ve daha az elipsoid bir görünüm kazanmaktadır. Böylece ejeksiyon fraksiyonu düşmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak kardiyak fonksiyonların düzelmesi için ventrikül geometrisinin elipsoid formatta olması gerektiğini söylenebilir. Endoventriküler sirküler yama plastisi miyokard enfarktüsü sonrasında gelişen sol ventrikül skarını düzeltmede bu prensipleri kullanılmaktadır. Yama ile tamir sonrasında sol ventrikül end diastolik volümündeki düşüş yanında kas fibrillerinin helikal spiral forma kavuşması da sağlanmaktadır. Endoventriküler sirküler yama plastisi ile nonkontraktıl septumun kavite dışında bırakılması normal helikal-eliptikal şeklin sağlanmasına neden olur.

Anevrizmalar kalp yetersizliği, aritmi, trombüs ve tromboemboliye neden olabilmektedirler. Anevrizmal segmentin yama yardımıyla kavite harici bırakılması miyokard fonksiyonlarını düzeltmektedir.

Kök Hücre Tedavisi

İskemik kardiyomiyopati (İKMP), koroner arter hastalığının en önemli komplikasyonlarından birisidir. İnfarktüs sonrasında dokudaki kardiyomiyositlerin mitotik aktivasyonu gösterilmiş olmakla birlikte bu rejeneratif kapasite geniş infarktüs sahasındaki hücre kaybını karşılamaktan çok uzaktır. Kök hücre ile İKMP tedavisi, son yıllarda yeni bir tedavi methodu olarak gündeme gelmiştir. Hematopoetik, kas, karaciğer ve sinir sistemi dokularında insan blastosit hücre kültürlerinden elde edilen kök hücrelerin yüksek diferansiyasyon kapasitesine sahip olmalarına karşın başlıca etik sebeplerden dolayı bu hücrelerin kullanımı sınırlanmıştır. Kökhücrelerin bir diğer kaynağı da totipotent, mezenşimal ve progenitor kök hücreleri gibi erişkin pluripotent hücrelerdir. Ototolog kök hücreler sınırsız kaynağa sahip olmaları, kolay çoğalabilmeleri ve immun yanıt oluşturmamaları nedeniyle en avantajlı hücre türüdür.³⁷

Kaynaklar

1. Copeland JG. Advanced medical therapy does not render heart transplantation obsolete for ambulatory end-stage heart failure patients: a debate. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:725-8.
2. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart nakil report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-56.
3. 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.
4. Barnard CN, Barnard MS, Cooper DK, et al. The present status of heterotopic cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:433-39.
5. Griep RB. A decade of human heart transplantation. *Nakil Proc* 1979;11:285-92.
6. Reitz BA, Bieber CP, Raney AA, et al. Orthotopic heart and combined heart-lung transplantation with cyclosporine A immunosuppression. *Nakil Proc* 1981;13:393-6.
7. Bayezid Ö, Balkanay M, Yakut C, ve ark. The first successful heart transplantation in Turkey. *Koşuyolu Heart J* 1989;1:3.
8. Ozbaran M, Yagdi T, Engin C, et al. Ege University experience in cardiac transplantation. *Nakil Proc* 2011;43:938-41.
9. Hunt SA, Baldwin J, Baumgartner W, et al. Cardiovascular management of a potential heart donor: a statement from the Transplantation Committee of The American College of Cardiology. *Crit Care Med* 1996;24:1599-1601.
10. Novitzky D, Cooper DK, Human PA, et al. Triiodothyronine therapy for heart donor and recipient. *J Heart Nakil* 1988;7:370-6.
11. Wheelton D, Sharples L, Wallwork J, et al. Donor heart preservation survey. *J Heart Lung Nakil* 1992;11:986-93.
12. Guarnieri C, Flamigi F, Caldarac N. Role of oxygen in the cellular damage induced by re-oxygenation of hypoxic heart. *J Mol Cell Cardiol* 1980;12:797-808.
13. Stobierska-Dzierzek B, Awad H, Michler RE. The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:923-31.
14. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation* 2001;72:638-41.
15. Petäjä LM, Sipponen JT, Hämmäinen PJ, et al. Levosimendan reversing low output syndrome after heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1529-31.
16. Chan MC, Giannetti N, Kato T, et al. Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *J Heart Lung Nakil* 2001;20:709-717.

17. 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.
18. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Nakil* 2005;24:1710.
19. Benza RL, Tallaj J. Cardiac allograft vasculopathy. In Kirklin JK, Young JB, McGiffin DC. (Eds) *Heart Transplantation*. New York: Churchill Livingstone, 2002:615-665.
20. Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, et al. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac transplant recipients. *New Engl J Med* 2003;349:847-58.
21. Viganò M, Tuzcu M, Benza R, et al. Prevention of acute rejection and allograft vasculopathy by everolimus in cardiac transplants recipients: a 24-month analysis. *J Heart Lung Nakil* 2007;26:584-92.
22. Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report-2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:943-56.
23. Yagdi T, Sharples L, Tsui S, et al. Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center. *J Card Surg* 2009;24:572-9.
24. DeBakey ME, Liotta D, Hall CW. Left heart bypass using an implantable blood pump. Proceedings of a conference sponsored by the Committee on Trauma, September 9-10, 1964. Washington DC: National Academy of science National Research Council, 1966;223
25. McCarthy PM, Smith AJ, Oyer PE, et al. Mechanical circulatory support in the bridge-to-transplant. In Smith AB, McCarthy PM, Sarris GE, Stinson EB, Reitz BA (eds). *The Stanford Manual of Cardiopulmonary Transplantation*. Armonk. Futura Publishing, 1996:79-98.
26. Holman WL, Bourge RC, Spruell RD, et al. Ventricular assist devices as a bridge to cardiac transplantation. A prelude to destination therapy. *Ann Surg*. 1997;225:695-704.
27. El-Banayosy A, Korfer R, Arusoglu L, et al. Device and patient management in a bridge-to-transplant setting. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3 Suppl):S98-102.
28. Arabia FA, Copeland JG, Larson DG, et al. Circulatory assist devices: Applications for ventricular recovery or bridge to transplant. In Gravlee GP, Davis RF, Utley JR (Eds) *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore. Williams & Wilkins, 1993:693-712.
29. Yagdi T, Oguz E, Ayik F, et al. Ventricular assist system applications in end-stage heart failure. *Transplant Proc* 2011;43:923-6.
30. Ayik F, Oguz E, Engin C, et al. Surgical therapy of end-stage heart failure in pediatric patients. *Transplant Proc* 2011;43:935-7.
31. Fukamachi K, McCarthy PM, Smedira NG, et al. Preoperative risk factors for right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion. *Ann Thorac Surg* 1999;68:2181-4.
32. Kavarana MN, Pessin-Minsley MS, Urtecho J, et al. Right ventricular dysfunction and organ failure in left ventricular assist device recipients: a continuing problem. *Ann Thorac Surg* 2002;73:745-50.
33. Batista RJV, Santos JLV, Takeshita N, et al. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *J Card Surg* 1996; 11: 96-97.
34. McCarthy PM, Starling RC, Wong J, et al. Early results with partial left ventriculectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114: 755-765.
35. Franco-Cereceda A, McCarthy PM, Blackstone EH, et al. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: Is this an alternative to transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 879-893.
36. Buckberg GD, Clemente C, Cox JL, et al. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. Part IV. Concepts of dynamic function from the normal macroscopic helical structure. *Sem Thorac and Cardiovasc Surg* 2001; 13: 342-357.
37. Ozbaran M, Omay SB, Nalbantgil S, et al. Autologous peripheral stem cell transplantation in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:342-50.