

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

KALP NAKLİ SONRASI
SAĞ KALIMI ETKİLEYEN
FAKTÖRLER.

UZMANLIK TEZİ

Dr. İLYAS KULTAYEV

DANIŞMAN
PROF. Dr. ÇAĞATAY ENGİN

İZMİR – 2015

ÖNSÖZ

Kalp nakli son dönem kalp yetersizliğinde en seçkin tedavi seçeneğidir. Kalp nakli sonrası bir yıllık sağ kalım %70-80 civarındadır. Diğer çalışmalarda uzun dönem sağkalımı etkileyen bazı risk faktörleri tespit edilmiştir. Bu çalışma kapsamında Şubat 2007 ile Temmuz 2011 yılları arasında kliniğimizde klasik cerrahi yaklaşımla Ortotopik Kalp Nakli uygulanan toplam 74 hastaya ait ameliyat öncesi ve sonrası değişkenler incelenerek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kalp hastalığının etiyojisi, preoperatif ve postoperatif dönemdeki Ekokardiyografi verileri (sağ ve sol ejeksiyon fraksiyonu, kapak fonksiyonları), sağ kalp kateterizasyon verileri (pulmoner arter basıncı, sağ ve sol atriyum basıncı, transpulmoner gradiyent), preoperatif dönemdeki New York Kalp Derneği sınıflama düzeyi, preoperatif ek hastalıklar (diyabet, KOAH, hipertansiyon, hiperlipidemi, böbrek ve karaciğer disfonksiyonu), aktif enfeksiyon varlığı, kardiyak iskemi ve kardiyopulmoner baypas süresi, yoğun bakım yatış süresi, postoperatif komplikasyonlar (böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, sağ kalp yetmezliği, rejeksiyon, enfeksiyon) hastanede kalış süresi hastane yatışı ve izlem dosyalarından elde edilen verilerle araştırılacaktır. Bu risk faktörlerin ünivaryans ve multivaryans analizi yapılarak kalp nakil sonrası sağ kalımı belirleyen öngörücüler saptanacaktır.

Bu tezin planlanmasında ve oluşturulmasında bana büyük destek veren tez danışmanım Prof. Dr. Çağatay Engin'e, bu tezin istatistiklerinin yapılmasında bana yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Timur Köse'ye, asistanlık döneminde eğitimime katkıda bulunan sevgili hocalarım Prof. Dr. Mustafa Özbaran'a, Prof. Dr. Yüksel Atay'a, Prof. Dr. Tanzer Çalkavur'a, Prof. Dr. Anıl Apaydın'a, Prof. Dr. Hakan Posacıoğlu'na, Prof. Dr. Tahir Yağdı'ya, Prof. Dr. Fatih İslamoğlu'na, Doç. Dr. Fatih Ayık'a, Doç. Dr. Emrah Oğuz'a, ayrıca zorlu asistanlık döneminde birlikte çalıştığım uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak hayatımın her anında bana destek veren aileme ve bu uzun, yoğun asistanlık hayatımda sürekli yanımda olan sevgili eşime minnet duygularımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iv
TABLO ve ŞEKİLLER LİSTESİ	v
ÖZET.....	vi
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)	vii
GENEL BİLGİLER	1
GEREÇ VE YÖNTEM	39
İSTATİKSEL ANALİZ	40
BULGULAR	41
TARTIŞMA	45
SONUÇ	46
KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR

KY	:	Kalp yetmezliği
VAD	:	Ventrikül destek cihazı
LVAD	:	Sol ventrikül destek cihazı
RVAD	:	Sağ ventrikül destek cihazı
LV	:	Sol ventrikül
RV	:	Sağ ventrikül
DKY	:	Diyastolik kalp yetmezliği
SKY	:	Sistolik kalp yetmezliği
EF	:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiografi
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
MR	:	Manyetik rezonans görüntüleme
BNP	:	Beyin natriüretik peptid
NT pro-BNP	:	N-terminal pro-BNP
KPB	:	Kardiyopulmoner baypas
KAH	:	Koroner arter hastalığı
CABG	:	Koroner arter baypas greftleme
IABP	:	Intraaortik balon pompası
TAPSE	:	Triküspit annular plane sistolik excursion

TABLÖLAR ve ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLÖLAR

Tablo 1: Kalp yetmezliğinin tedavisi	7
Tablo 2: Kalp Yetmezliği Evreleri ve Uygun Tedavi Yöntemleri (AHA/ACC kılavuzu).....	8
Tablo 3: Kalp nakli alıcısına ait seçim kriterleri	11
Tablo 4: Kalp naklinde alıcı adayına uygulanacak laboratuvar tetkikleri.....	14
Tablo 5: Beyin ölümünün klinik bulguları	17
Tablo 6: Beyin ölümünde doğrulayıcı laboratuvar testleri.....	18
Tablo 7: Kardiyak donör belirleme kriterleri	19
Tablo 8: Kardiyak donör adayına uygulanacak laboratuvar testleri.....	20
Tablo 9: Kalp yetmezliği takibinde kötü prognoz ve kısa sürvi'ye eşlik eden Parametreler	21
Tablo 10: Donör idaresinde karşılaşılan problemler	23
Tablo 11: Kalp Transplantasyonu: Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar	33
Tablo 12: Mekanik Dolaşım Desteğinin(MDD) çeşitli kullanım amaçları.....	35
Tablo 13: INTERMACS sınıflaması.....	36
Tablo 14: Demografik veri	39
Tablo 15: Preoperatif EKO ölçümleri	40
Tablo 16: 30 günlük mortalite üzerine etkili faktörler (univariate)	41
Tablo 17: Multipl Lojistik Regresyon-30 günlük mortalite	42
Tablo 18: Kardiyopulmoner baypas süresi için ROC eğrisi.....	42
Tablo 19: 1 yıllık mortaliteyle ilişkili faktörler (univariate)	43
Tablo 20: 1 yıllık mortalite ile ilişkili faktörler (multivariate).....	44

ŞEKİLLER

Şekil I: Kritik hastanın hemodinamik açıdan stabilize edilmesine yönelik tedavi basamakları23

ÖZET

Giriş: Bu çalışmanın amacı kalp nakil sonrası sağkalımı etkileyen risk faktörlerini tanımlamaktır.

Materyal-metod: Şubat 2007 ile Temmuz 2011 yılları arasında kliniğimizde opere edilen yaklaşık 74 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet, etiyoloji, ek hastalıklar, donör özellikleri, preoperatif hemodinamik veriler, biyokimyasal değerler, rejeksiyon, cerrahi ve medikal komplikasyonlara ilişkin data retrospektif olarak incelenmiştir. Bu etmenlerin 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteye etkisi, önce tek değişkenli, sonra çok değişkenli (multivaryant) yöntemlerle analiz edilmiştir.

Bulgular: Alıcının ve vericinin inotrop desteğinde olması (sırasıyla p:0,003 ve p: 0,003), preoperatif renal disfonksiyon (p: 0,007) ve revizyon gerektiren kanama (p:0,046) 30 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. 1 yıllık mortaliteyle ilişkili faktörler ise preoperatif renal disfonksiyon (p:0,036), erken dönemde karaciğer disfonksiyonu (p:0,047), postoperatif adrenalini (0,5mc/kg/dk üstü) içeren yüksek doz inotrop gereksinimi (p:0,029), postoperatif renal yetmezliktir (p:0,029).

Sonuçlar: Son dönem kalp yetmezliği hastaların ek organ problemleri ve preoperatif durumları erken ve geç dönem sağkalımı etkilemektedir.

SUMMARY

Objectives: The aim of this study is to determine the factors that effect survival after heart transplantation.

Methods: Total of 74 patients that underwent heart transplantation in our center between 2007 February and 2011 July were included. Data of the patients that includes age, gender, etiology, comorbidities, donor properties, preoperative hemodynamic values, biochemical laboratuary values, rejection rate, surgical and medical complication rate was retrospectively examined. The effects of these factors on 30-day and 1-year mortality were analysed using univariate and multivariate statistical methods.

Results: Need of inotropic support of both recipient and donor (p:0,003 and p: 0,003 respectively), preoperative renal dysfunction (p: 0,007) and heamorrhage that required second-look (p:0,046) were found statistically related with 30-day mortality. The factors that are related with 1-year mortality were preoperative renal dysfunction (p:0,036), liver dysfunction in the early period (p:0,047), high dose inotropic support need (defined as adrenaline dose equal to/over 0,5mcg/kg/min for minimum 6 hours) (p:0,029) and postoperative renal failure (p:0,029).

Conclusions: Preoperative condition and comorbidities effects early and late survival rates after heart transplantation.

GENEL BİLGİLER

KALP YETMEZLİĞİ

KY için ilk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumudur” olarak dile getirilirken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” demiştir.⁽¹⁾ Günümüzde KY’nin bir sendrom olduğu ve hastaların semptom ve fizik bulgularıyla tanımlanması gerektiği görüşü ön plandadır. KY, normal dolum basınçlarına rağmen, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir.⁽²⁾

Aşırı sıvı birikimine veya düşük kalp debisine bağlı semptomlar genellikle egzersizle birlikte artmaktadır. Fizik muayene bulguları ise sol ventrikül(LV) doluş basıncındaki artış, volüm yüklenmesi, düşük debi, pulmoner hipertansiyon ve kardiyomegalinin varlığı doğrultusunda ortaya çıkar. Sıvı yüklenmesinin üç önemli bulgusu pulmoner konjesyon, boyunda venöz dolgunluk ve periferik ödemdir.⁽³⁾

KY tanısı için tipik semptomlarla birlikte fizik muayene bulguları ve yapısal veya fonksiyonel bozukluklarının objektif kanıtları gerekmektedir. Asemptomatik KY hastalarında bile mortalite oranı yüksektir. Dolayısıyla tanıdan sonra hastalar asemptomatik olsalar bile uygun tedavi yaklaşımları ile takip edilmelidir.⁽²⁻⁴⁾ KY tanısı alan hastalarda mutlaka etiyolojik neden araştırılmalıdır. Detaylı anamnez ve fizik muayene ilk adım olmalıken ekokardiyografiyle LV sistolik fonksiyonları, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve diğer yapısal değişiklikler (kapaklar, perikard, RV) değerlendirilmelidir.⁽⁵⁾ KY tanısında göğüs grafisi ve elektrokardiyografi mutlaka yer almalıdır. Gerektiğinde MR ve BT yöntemleriyle altta yatan sebebin ciddiyeti hakkında bilgi edinilebilir. Natriüretik peptidler (BNP ve NTproBNP), sol ventrikülün volüm ve basınç yükselmesi sonucu salınmaktadır. Natriüretik peptidler (NP) yaş, cinsiyet, kilo ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmekle birlikte, serumda yükselmesi kalp yetmezliği ve kalp yetmezliğine neden olabilecek hemodinaminin varlığını göstermektedir.⁽⁵⁻⁷⁾ Dolayısıyla NP’ler kalp yetmezliğinin tanısında (hemodinamik değişikliklerin göstergesi olarak) ve prognoz belirlemede tüm kılavuzların önerdiği bir parametredir.^(2,8,9)

Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği

KY genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun bozulması anlamına gelir. Diyastolik KY (DKY) için kalp yetmezliğinin semptomlarıyla birlikte ekokardiyografik objektif kanıtların olması gerekmektedir. Kesin bir EF sınırı belirtilmemekle birlikte LV fonksiyonları korunmuş (LVEF>%50) KY olarak tanımlanmaktadır.^(10,11) LV fonksiyonlarının korunduğu DKY hastaları sistolik KY'e (SKY) göre daha yaşlı (ortalama 4 yıl), hipertansif ve daha çok kadınlardan olmaktadır. Mortalite oranları ise her iki grupta da yüksek (SKY:%12, DKY:%10) bulunmuştur.⁽¹²⁾

Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği

KY klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik kalp yetmezliği olarak da sınıflandırılır. Akut tabloda ani başlayan istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı söz konusu iken kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir. Zaman içerisinde pulmoner venöz kapasitenin volüm yüklenmesine adaptasyon göstermesinden dolayı alveollerdeki sıvı birikimi tüm akciğerdeki sıvı artışına rağmen azalma göstermektedir.⁽²⁾

Sol ve Sağ Kalp Yetmezliği

Kalp boşluklarına göre yapılan sınıflandırmada özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikmesine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulamak istendiğinde kullanılmaktadır. RV yetmezliğinin en sık sebebi LV yetmezliğin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir.⁽²⁾

Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetmezliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, sepsisemi, karaciğer yetmezliği, arteriyovenöz şantlar olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir.⁽²⁾

NYHA Sınıflaması

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması (New York Kalp Birliğinin, NYHA) sınıflaması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir.⁽¹³⁾ I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

Sınıf I- Fiziksel aktivite kısıtlanması yoktur. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.

Sınıf II- Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması vardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.

Sınıf III- Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması vardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.

Sınıf IV- Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel aktivite sürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır.⁽¹³⁾

ACC/AHA'nın Kalp Yetmezliği Evrelemesi

KY hastaları 4 evrede incelenirken ilk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetmezliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetmezliği hastalarını kapsamaktadır:

Evre A- Asemptomatik, kalp hasarı yok ancak KY için risk faktörleri var (örneğin hipertansiyon)

Evre B- Asemptomatik, yapısal kalp hasarı ve LV fonksiyon bozukluğu var (örneğin LV hipertrofisi, miyokard infarktüsü)

Evre C- Kalp hasarıyla birlikte semptomatik

Evre D- Refrakter ve son dönem kalp yetmezliği

NHYA sınıflandırmasının hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları söz konusudur. Farklı fonksiyonel sınıflarda, yapısal kalp hastalığının boyutu bilinmiyorsa eksik değerlendirme ve tedaviye neden olabilmektedir. Ayrıca fonksiyonel sınıflandırma gözlemciler arası değişkenlik göstermektedir.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾ KY semptomları şiddetinin ilaç değişikliği yapılmaksızın da değişebileceği veya ventrikül fonksiyonlarında belirgin bir değişiklik olmaksızın ilaç tedavisiyle fonksiyonel kapasitenin değişebilmesi NYHA sınıflamasının diğer sınırlılıkları arasındadır.⁽⁵⁾ KY progresif bir sendrom olduğu göz önüne alınarak önerilen ACC/AHA evreleme sisteminde asemptomatik olan evre A ve B hastaları KY için risk faktörü taşıyan hasta grupları arasında yer almaktadır. Yeni evreleme sistemi daha objektif bir değerlendirme olanağı sağlamasına rağmen kesinlikle NYHA sınıflaması yerine gelmiş değil ancak risk ve tedavi yönlendirmesinde tamamlayıcı bir unsur olmaktadır. NYHA sınıflamasında evrelere göre bir ilaç tedavisi söz konusu olmamasına karşın yeni sistemde her evreye göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir.(Tablo 2) Evre C grubu için önerilen tedaviler hasta, NYHA sınıf I olsa bile uygun ve olması gereken bir tedavi olacaktır.⁽⁵⁾

Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler

Elektrokardiyografi(EKG)

KY özgü bir EKG bulgusu söz konusu değildir. Ancak KY'nin etiyolojisinde rol oynayan durumlara bağlı EKG bulguları (örneğin LV hipertrofisi, miyokard infarktüsü) sıklıkla KY hastaların değerlendirmesinde göze çarpmaktadır.

Göğüs Grafisi

Tanıda göğüs X-ray grafisi önemlidir. Göğüs grafisinde pulmoner ödem, kardiyomegali, kerley B çizgileri, plevral effüzyon, kapak ve/veya doğumsal hastalıklarına bağlı değişiklikler değerlendirilmelidir. Alvoeller ödem, interstisyel ödem ve pulmoner venöz basınç artışına bağlı sefalizasyonun varlığında tanısal özgüllük >%90 olmaktadır.⁽¹⁸⁾

Laboratuvar Testler

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri ve açlık kan şekeri mutlaka değerlendirilmelidir. İlk kez beyinde tespit edilmesine rağmen kalpte de bulunan

BNP ve NT-pro-BNP düzeylerindeki artış KY kuşkusunu olanlarda değerlendirilebilir. Plazma BNP >400 pg/ml ve NT-proBNP >2000 pg/ml değerleri hem sistolik hem de diyastolik kalp yetmezliği için tanısal değeri bulunmaktadır. Ventrikülerdeki gerilime bağlı olarak plazmada yükselen NP değerleri ayrıca prognozla da doğrudan ilişkilidir. NP tanındaki duyarlılığı (BNP <100- 400 pg/ml ve NT-proBNP< 400 pg/ml) özgüllüklerine göre daha fazla iken plazmadaki düzeyleri yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları ve obeziteden etkilenmektedir.⁽²⁾ KY ayrıca miyokardiyal yüklenme ve hücre ölümüne bağlı olarak akut koroner sendrom olmaksızın troponin düzeyi yükselebilmektedir.⁽¹⁹⁾

Ekokardiyografi

Hastanın yakınmaları, fizik muayene, göğüs grafisi yanı sıra tanıda mutlaka ekokardiyografik veriler değerlendirmelidir. Kalp boşluklarının çapları, hacimleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, EF, duvar hareketleri, perikard yaprakları ve kapakların durumu ekokardiyografik olarak tüm kalp yetmezliği düşünülen hastalarda incelenmelidir. Ekokardiyografik veriler ayrıca hastanın prognozu hakkında da bilgi verebilmektedir. Stres Ekokardiyografi yöntemi ise ventrikülün fonksiyonları yanı sıra canlı doku araştırması açısından önem taşımaktadır. LV dilatasyonu veya dal bloğu varlığında duyarlılığı azalmaktadır.⁽²⁾

Kalp Kateterizasyonu ve Koroner Anjiyografi

Sağ kalp kateterizasyonu ventriküler doluş basıncı, vasküler direnç ve kardiyak debi hakkında bilgi vermektedir. Koroner anjiyografi ise anjina pectoris veya koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörleri olanlar ve akut koroner sendrom sonrası kardiyojenik şok tablosunda olanlarda tedavi stratejisini belirlemek için önerilmektedir.⁽²⁾

Endomiyokardiyal Biyopsi

KY tanısında rutin uygulanan bir test değildir. Genellikle RV olmak üzere özel miyokard hastalıklarının (infiltratif olanlar: amiloid, sakoidoz, hemokromatoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiyopati) tanısında miyokardiyal biyopsi bulguları tanıya destek sağlamaktadır.⁽²⁾

Diğer Yöntemler

MR yöntemiyle, ventrikül fonksiyonları, volümleri, kitlesi, miyokardın kalınlığı ve duvar hareketleri yanı sıra miyokardiyal trombüs veya kitle, kapaklar, perikard ve doğumsal defektler, inflamasyon veya infiltrasyon değerlendirilmesi yapılabilmektedir.⁽²⁾ Dispnesi olan ve kesin tanı konulamayan hastalarda pulmoner fonksiyon testleri ve egzersiz testi sırasında maksimal oksijen tüketiminin değerlendirmesi önerilen testler arasında yer almaktadır.⁽²⁾ Aritmi veya senkobi olan hastalarda EKG holterinin değerlendirmesi önem taşımaktadır. Kalp hızı, atriyal ve ventriküler aritmilerin değerlendirmesi prognozu ve tedaviyi yönlendirmeye ışık tutmaktadır.⁽²⁾

KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİ

KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalar ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark edilmiştir.⁽²⁰⁾ Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır. Bu durum, sıklıkla SV'de tersine yeniden şekillenme ve dolaşan NP konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir.^(21,22)

Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve işlevsel kapasitenin artışı hastalar için de azami öneme sahiptir. Ancak bunlar pek çok çalışmada birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmemiştir.⁽²³⁾ Bu, kısmen ölçümlerinin zor olması, kısmen de önceki çalışmalarda bu sonlanım noktalarını iyileştiren tedavilerden bazılarının sağkalımı azalttığıının gösterilmesi ile ilişkilidir.^(24,25) Ancak, etkin farmakolojik tedaviler ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), hem bu sonlanım noktalarını iyileştirmekte, hem de mortalite ve hastane başvurularını azaltmaktadır.

Tablo 1'de kalp yetmezliği için alınması gereken önlemler, kullanılan farmakolojik ajanlar ve non farmakolojik tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

KY hastalarına tedavi yaklaşımında AHA/ACC kılavuzunda yayınlanan yeni 4 evreli bir sınıflamadan yararlanılmaktadır. Bu sınıflama hastalığın prognozu hakkında fikir verirken, uygun tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde yararlı olmaktadır.(Tablo 2)

Tablo 1: Kalp yetmezliğinin tedavisi

Metot	Tedavi şekilleri
Genel Önlemler	• Korunma stratejisi • Presipite edici faktörlerin ortadan kaldırılması • Yaşam biçiminin ayarlanması • Egzersiz eğitimi • Diyet
Farmakolojik tedavi	• Diüretikler • İnotropik ajanlar - o Digitalerler - o Beta-adrenerjik reseptör agonistler □ Dobutamine □ Dopamin □ İbopamine - o Fosfodiesteraz inhibitörleri □ Amrinone □ Milrinone □ Enoximone - o Kalsiyum duyarlaştırıcılar □ Levosimendan □ Simendan - o Xantin türevleri • Vazoaktif ilaçlar - o Nitratlar - o Hydralazine • Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sistemi(RAAS)inhibitörleri - o Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE)inhibitörleri - o Anjiyotensin II reseptör blokerleri(ARB) - o Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri - o Renin inhibitörleri(Aliskiren) • Beta-blokerler • İvabradine • Arginine Vasopressin(AVP) reseptör antagonistleri - o Tolvaptan - o Satavaptan • Anti-aritmik ilaçlar • Antikoagülan ve antiplatelet tedavi • Anti-iskemik tedavi
Non-farmakolojik tedavi	• Kardiyak resenkronizasyon(biventriküler pacing) • Kardiyoverter defibrilatör implantasyonu(ICD) • Revaskülarizasyon • Kapak Cerrahisi • Ventriküler Rekonstrüksiyon • Dolaşım-destek cihazları • Kalp nakli • Kök hücre nakli

Tablo 2: Kalp Yetmezliği Evreleri ve Uygun Tedavi Yöntemleri (AHA/ACC kılavuzu)

Evreleme	Tanımlama	Tedavi
Dönem A	• Yapısal bozukluk yoktur • Kalp yetmezliği riski (hipertansiyon, diabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı, aşırı alkol tüketimi, aile öyküsü, toksik ilaç kullanımı)	• Hipertansiyon tedavisi • Lipid profilinin tedavisi • ACE inhibitörleri • Düzenli egzersiz • Alkolün azaltılması
Dönem B	• Yapısal bozukluk vardır • Kalp yetmezliği semptomları yoktur	• Dönem A tedbirleri • Uygun hastalarda ACE inh • Uygun hastalarda beta-blokerler
Dönem C	•Yapısal bozukluk vardır •Kalp yetmezliği semptomları vardır (nefes darlığı, çabuk yorulma)	• Dönem A tedbirleri • Diüretikler • ACE inh • Beta-blokerler • Digitaler • Tuz kısıtlaması
Dönem D	•Yapısal bozukluk vardır •Özel tedavi gerektiren kalp yetmezliği vardır	• Dönem A B C tedbirleri • Mekanik destek cihazları • İnotropik infüzyon • Devamlı hastane ev bakımı • Kalp nakli

KY bulunan tüm hastaların yaklaşık %15’inde, orta ya da ciddi semptomları olan hastaların ise %30’undan fazlasında inter-ventriküler ya da intra-ventriküler ileti gecikmesi vardır ve QRS süresi 120 msan’ın üzerindedir. Bu durum sağ ve sol ventrikül kontraksiyonlarında mekanik dissenkroniye yol açar.^(26,27) Söz konusu ileti gecikmesinin dilate kardiyomiyopatili hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğu çok iyi bilinmektedir.⁽²⁸⁾ Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) intra-ventriküler ya da inter-ventriküler dissenkroniyi düzelterek kalp performansını artırır.⁽²⁹⁾

Koroner revaskülarizasyon

Ventrikül fonksiyonları bozulmuş olan hastalara koroner arter baypas greftleme (CABG) işlemi günümüzde rahatlıkla uygulanabilmektedir. Preoperatif ve postoperatif monitörizasyonun gelişmesi, miyokart koruma ve reperfüzyon hasarını önleme yöntemlerinin gelişmesi, ultrafiltrasyon uygulanabilmesi, vazodilatatör ajanlar kullanılarak periferik vasküler direncin düşürülmesi ve gelişen pozitif inotrop ajanların kullanılması ile postoperatif dönemdeki mortalite ve morbidite düşük EF’li hastalarda azalmaktadır. Yapılan bir çalışma da EF %25’in altında olan ve CABG işlemi uygulanmış olan yaygın koroner arter hastalığı (KAH) olanlarda ortalama EF’nin post-operatif dönemde %39-40’a yükseldiği saptanmıştır.

Hastaların %90'ında preoperatif dönemde NYHA Klas III ya da IV iken, post-operatif 6. ayda aynı oranda hasta grubunun Klas I ya da II olduğu saptanmıştır. ⁽³⁰⁻³⁴⁾ Diğer yandan, operasyonun acil olarak uygulanması, kötü damar kalitesi ve ileri yaş, EF'si %25'in altında olan bu gruptaki hastalardaki mortalitenin anlamlı risk faktörlerini oluşturmaktadır. ^(33,34) Çalışan kalpte koroner baypas uygulaması ventrikül fonksiyonu bozuk hastalarda tercih edilen bir cerrahi yöntemdir. İyi bir stabilizasyonla çalışan kalpte sol internal mammarian arteri (LIMA) sol ön inen koroner artere (LAD) anastomoze etmek mümkündür. ⁽³⁵⁾

Ventrikül fonksiyonu bozuk olan hastalardaki revaskülarizasyon işlemlerinin yararlı olabilmesi için, miyokartta viabilitenin (doku canlılığının) gösterilebilmiş olması gerekmektedir. Bu fizyolojik durumun diğer bir adı da "hibernating myocardium"dur. Viabilite tanı yöntemlerinden günümüzde PET (Pozitron Emisyon Tomografi) Thallium-201 viabilite testi, DSE(Dobutamin Stres Ekokardiyografi) kullanılmaktadır. ⁽³⁰⁾

Kalp nakli

Kalp Nakli Tarihçesi

Solid organ naklinin başlangıç noktası Alexis Carrel ve Charles Guthrie'nin öncülük ettiği çalışmalarla geçen yüzyılın başlarına uzanır. Carrel ve Guthrie hayvanlarda başarılı solid organ naklini mümkün kılan damar cerrahisindeki sütür tekniklerini geliştirmişler ve bu sayede Carrel 1912 Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülünü kazanmıştır. Bu çalışma Mayo Klinik'ten Frank Mann ve arkadaşları ile Moskova Devlet Üniversitesi'nden Vladimir Demikhov'un da aralarında bulunduğu bir grup araştırmacı tarafından geliştirilmiştir. Demikhov'un çalışmaları başlangıçta batıda yankı bulamasa da, erken dönemde hayvanların boyun kısmına kalbi implante etmiş, sonrasında ise alıcı hayvan kalbini yenisi ile değiştirerek yüzlerce hayvanda kalp naklini gerçekleştirmiştir. Hayvanda ilk ortotopik kalp nakli Demikhov tarafından 1951 yılının Noel gününde yapılmıştır. Daha yeni çalışmalar ise Stanford Üniversitesi'nden Norman Shumway ile Richard Lower ve arkadaşları gibi kalp naklinin dünya çapında öncüleri tarafından devam ettirilmiş ve bu çabalar 3 Aralık 1967'de Christiaan Barnard'ın insandan insana ilk ortotopik kalp naklini gerçekleştirmesiyle sonuçlanmıştır . Aslında insanda gerçekleştirilen ilk kalp nakli, bu tarihten 3 yıl önce, 1964 yılında, James Hardy tarafından şempanzeden alınan bir kalp 68 yaşındaki son dönem kalp

yetersizliği bulunan erkek olguya nakledilerek yapılmıştır. Hasta sadece 2 saat hayatta kalabilmiş ve operasyon büyük eleştiriler almıştır .

Son yirmi yıldır son dönem kalp yetmezliğinin tedavisinde kalp nakli etkin bir tedavi metodu olarak kabul edilmektedir ve **uygun hastalarda** kalp nakli bugün için kalp yetmezliğinin bilinen en iyi tedavi metodudur. Bugün için kalp naklinde mortaliteyi %10'un altında beklemek gerçekçi değildir. Uluslararası kalp nakli birliğinin 1994 yılında yayınladığı 11. resmi rapora göre dünya çapında bu süre içerisinde(1982-94) 26000 transplantasyon yapılmış olup bu vakaların **1, 5, 10 yıllık sürvileri %80, 65, 43** 'dür. Tersine end-stage kalp yetmezliği olan(NYHA 4 ve EF<%20) olan hastaların tıbbi tedavisi ile elde edilen 1 yıllık sürvi sadece %40'dır⁽³¹⁾.

1983 yılında **Oyer ve arkadaşları** tarafından Siklosporin A'nın kalp nakli programlarına girişi günümüz modern kalp nakli operasyonlarının başlangıcı olmuş ve erken-geç yaşama oranlarında belirgin düzelmeler elde edilmiştir⁽³²⁾

ALICI SEÇİMİ

ENDİKASYONLAR-KONTRENDİKASYONLAR

Bildirilen kalp nakli alıcılarının %71'i NYHA 4, %25'i NYHA 3, %4'ü NYHA 1-2 klastırlar⁽³¹⁾. Pratikte kalp nakli için transplantasyon programına alınan hastaların yaklaşık **%40'ı iskemiye bağlı kalp yetmezliğine; %50'si postviral, postpartum ya da idiyopatik dilate kardiyomyopatiye bağlı kalp yetmezliğine; %10'u ise valvuler ve konjenital nedenler** sonucunda oluşan kalp yetmezliğine sahiptirler^(31,33,34)

Tablo 3: Kalp nakli alıcısına ait seçim kriterleri

***Temel kural alıcının end stage kalp yetmezliğinde olup hayat beklentisinin 12 aydan az olmasıdır.**

- * Yaş : Koroner arter hastalığına bağlı yetmezlik hastalarında < 55
- Kardiyomyopatiye bağlı yetmezlik hastalarında < 60 olmalıdır.

KESİN KONTRENDİKASYONLAR

- * Aktif enfeksiyon
- * Malignensi
- * Sürviyi kısıtlayacak ek hastalık
- * Ciddi ve major organ disfonksiyonu
- * Sabit pulmoner vasküler rezistans artışı (%100 O₂, Na Nitroprusit, Nitrit oksit ve Pg E'ye rağmen) PVR > 6 Wood Ünitesi ya da MPAP > 50-60 mmHg (ortotopik kalp nakli için kontrendikasyon oluşturan bu durumda heterotopik kalp nakli uygulanabilir.)
- * Transpulmoner gradient > 15 mmHg
- * Kronik bronşit ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- * Tıbbi olarak kontrol edilemeyen ciddi hiper tansiyon(diastolik TA > 105 mmHg)

RELATİF KONTRENDİKASYONLAR

(Bu hastalarda yarar-zarar oranı iyi hesaplanmalıdır.)

- * İleri yaş
- * Yakın zamanda geçirilmiş pulmoner infarkt(son 8 hafta içerisinde)
- * Aktif peptik ülser
- * Belirgin periferik ve serebrovasküler arter hastalığı
- * Psikososyal instabilite
- * Madde bağımlılığı
- * İnsülin bağımlı diabetes mellitus

Kalp nakli için hasta seçiminde yaş önemli bir faktördür ve 60-65 yaş üzeri kesinlikle kontrendikedir. Uluslararası Kalp Nakli Birliğinin raporlarına göre 65 yaş üzerindeki hastalara yapılan nakillerde sürvi çok kısadır(1). Alt sınır olarak kısıtlayıcı bir yaş yoktur. Yapılan çalışmalarda 1-18 yaş arası sürvi %75, 18-65 yaş arası sürvi %76 olarak saptanmıştır⁽³¹⁾.

Pulmoner infarkt , insüline bağımlı diabetes mellitus(İDDM) kalp nakli için relatif kontrendikasyonlardır⁽³¹⁾. Son sekiz hafta içinde pulmoner infarkt geçirmiş hastalarda bu bölgede kavitasyona ve özellikle immünoşüpresif tedavinin başlangıç döneminde enfeksiyona eğilim olduğundan transplantasyon kontrendikedir. Yüksek doz steroid tedavisi diabetin kontrolünü zorlaştırır. Ek olarak İDDM periferik vasküler, renal ve periferik nöropatik patolojilerle seyrederek. Bu komplikasyonların gelişimi kalp nakli sonrasında düzensiz kan şekeri kontrolü nedeniyle hızlanabilir. Bu nedenlerle hastalarda kalp nakli düşünüldüğünde yarar-zarar oranı iyi hesap edilmelidir.

Alıcı serumunda donör lenfositlerine karşı saptanmış lenfositotoksik antikorlar relatif bir kontrendikasyon oluşturmaktadırlar. Bu hastalarda akut red sıklığının normal popülasyona göre bir farkı olmadığı halde uzun dönem sonuçları iyi değildir. Ancak çok yüksek titrasyonlarda antikora sahip alıcılarda hiperakut rejeksiyon meydana gelebilir.

Diğer bir relatif kontrendikasyon kullanılan steroidlere ve operasyon stresine bağlı olarak kanama meydana gelebileceğinden aktif peptik ülserdir⁽³¹⁾. Ancak kullanılan antiasit ilaçlar ve H2 reseptör blokerleri ile postoperatif dönemde ülserlere bağlı kanamalar azalmıştır.

Periferik vasküler ve renovasküler patolojileri olan hastalar için (postoperatif dönemde komplikasyonlarda artış görüldüğünden) kalp nakli göreceli olarak kontrendikedir.

Madde bağımlılığı, kronik alkolizmi, psikososyal instabilitesi olan hastalar uzun postoperatif dönem ve takipte gerekli kooperasyon ve işbirliğini göstermede yetersiz olduklarından kalp nakli bu kişilerde bir tedavi metodu olarak genelde tercih edilmez⁽³¹⁾.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH) olan hastalarda yapılan solunum fonksiyon testleri sonucunda eğer FEV1 /FVC < %45 ise operasyon kontrendikedir^(33,48). Bronşiektazisi olan hastalarda nakil sonrasında yapılacak immünoşüpresif tedavi nedeniyle çok zor kontrol altına alınan enfeksiyonlar ortaya çıktığından kalp nakli kontrendikedir. Etiyolojisi ne olursa olsun akciğer hastalarında FEV hesaplanan değer %50'den küçük olduğunda hava yollarında ciddi restriksiyon olduğundan operasyon kontrendikedir. Ancak dikkat edilmesi

gerekli nokta bu hastalarda konjestif kalp yetmezliğinde ilerleyerek gerçek akciğer patolojisinin üzerinde solunum fonksiyon testi bozukluklarına neden olabileceğidir. Bu nedenle kalp yetmezliğine girmeden önceki dönemde yapılmış solunum fonksiyon testleri(varsa) elde edilmeli ve bunlarla beraber değerlendirme yapılmalıdır.

Günümüzde kalp nakli iki ana cerrahi metodla yapılmaktadır. Ortotopik transplantasyon'da alıcı kalbi çıkarılarak yerine donör kalbi intratorasik olarak yerleştirilmektedir. Heterotopik transplantasyon'da ise alıcının kalbi olduğu yerde kalmakta donör kalbi alıcı kalbine yakın ,spesifik olarak alıcı kalbinin sağına yerleştirilmekte ve dakron greftler ile uygun bölümler anastomoze edilmektedir. Günümüzde genelde tercih edilen yöntem ortotopik transplantasyondur. Saf oksijen, vazodilatatör ya da inotropik ajanlara rağmen PVR'ın sabit bir şekilde 6 Wood üniteden ve transpulmoner gradientin ise 15 mmHg'dan büyük olması ortotopik kalp nakli için kesin bir kontrendikasyondur. (Transpulmoner gradient TPG = Ortalama pulmoner arter basıncı MPAP $\square$ Pulmoner kapiller wedge basıncı PCWP) ^(31,43). Zira nakledilen kalbin sağ yarısı artmış PVR'a karşı yeterli pompa görevi göremez. Bu hastalarda postoperatif sağ kalp yetmezliği nedeniyle mortalite oranı %5 olarak hesaplanmıştır. Hafif bir PVR artışı olsa da postoperatif mortalite bu hafif artışın çok üzerinde arttığından TPG 'i 15 mmHg'dan ve PVR'ı 6 Wood üniteden büyük olan hastalara bu nedenle ortotopik kalp nakli yapılmaz. Bu hastalar için bir alternatif metod heterotopik kalp nakli^(31,33,40,43) ,ya da hafif ve orta derece PVR artışı olan hastalarda kendinden büyük ve uzun bireylerden alınan kalplerle ortotopik kalp nakli yapılmasıdır⁽³¹⁾. Bu hastalarda PVR bir haftadan sonra düşer. Yine de genelden daha uzun bir vazodilatatör ve inotropik tedavi gerekebilir. Heterotopik kalp naklinin avantajları kalp transplantasyonunun belirgin şekilde artmış pulmoner vasküler rezistansa rağmen mümkün olması, alıcı kalbinin yakın postoperatif dönemde hemodinamik bir destek görevi görmesi, eğer alıcı kalbi iyileşirse donör kalbinin çıkarılması şansının olması, alıcı kalbinin ciddi rejeksiyon periyodlarında bile fonksiyonunu sürdürebilmesidir. Dezavantajları ise kötü kontrakte olan alıcı kalbinin potansiyel emboli kaynağı olması, alıcı kalbinin potansiyel ölümcül aritmi kaynağı olması, hastanın kendi doğal kalbinden kaynaklanan anginayı hissetmesi, donör ve alıcı kalbinin elektriksel aktivitelerinin ayırd edilmesinin güç olabilmesi, alıcı kalbinin hemodinamik asistansı nedeniyle rejeksiyon bulgularının atlanabilmesidir⁽³⁵⁾.

Tablo 4: Kalp naklinde alıcı adayına uygulanacak laboratuvar tetkikleri

Kalp nakli aday hastasına uygulanacak tetkikler

- * Elektrokardiyografi ve Holter monitorizasyon Ψ
- * Teleradyografi ve lateral göğüs grafisi
- * Ekokardiyografi Ψ
- * Hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testleri(kreatinin klirensi dahil)
- * Sağ kalp kateterizasyonu (MPAP, PCWP, CO, PVR[yüksek olduğu durumlarda %100 oksijen, Na-nitroprusit, nitrik oksit öncesi ve sonrası]) ve anjiyografi dahil sol kalp kateterizasyonu Ψ
- * Glikoz tolerans testi
- * Solunum fonksiyon testi
- * Diş muayenesi
- * Viral seroloji (HIV, HBV, HCV)

Prensipte transplantasyon kararı verildikten sonra yapılacak tetkikler

- * Kanama fonksiyon testleri(Protrombin zamanı ve aktivitesi [PA PZ], aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı [APTZ])
- * CMV(Cytomegalovirus), EBV(Epstein Barr Virüsü), Legionella Pneumophila serolojisi
- * Toxoplasma gondii ve respiratuar virüs serolojisi
- * Kan antikor seviyeleri (immünelektroforez)
- * Doku tiplendirmesi(HLA tetkiki)
- * Lenfositotoksik antikor araştırması
- * Burun, boğaz ve orta idrar kültürü için örnek alınması

Ψ : Bu testler sayesinde klasik cerrahi ya da medikal tedavi yöntemleri ile tedavi edilebilecek bir patolojinin yetmezliğin temelinde bulunup bulunmadığı araştırılır.

ALICI DEĞERLENDİRME PROSEDÜRÜ ve LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Kalp nakli aday listesine alınma aşamasında tetkikler yapılmadan önce aday ve kalp nakli ekibi tarafından 3 ana soru cevaplandırılmalıdır(4).

- 1- Hastanın gerçekten tedavi amacıyla kalp nakline ihtiyacı var mıdır? Burada sözü edilen uygun hastalarda etiyojolojiye yönelik geleneksel tedavi metodları olan koroner bypass cerrahisi, kapak cerrahisi, elektrofizyolojik çalışmalar ve tıbbi- cerrahi aritmi tedavisi, anevrizmektomi, kalp fonksiyonlarını düzelten tıbbi tedavi metodlarının gözardı edilmemesidir.
- 2- Hasta gerçekten kalp nakli olmayı istemekte midir? Bazı hastalara operasyon ve özellikle postoperatif dönemde uygulanacak takip ve tedavi yöntemleri açıklandığında hastalar fikirlerini değiştirebilmektedirler.
- 3- Hastanın nakil durumunu olumsuz yönde etkileyecek özellikleri var mıdır? Burada ifade edilen genel endikasyonlar dışında hastanın bireysel olarak değerlendirilmesidir. Örneğin 63 yaşında sağlıklı bir bireye nakil yapılabileceği halde 48 yaşında diabeti olan eski tüberküloz hastasına nakil mümkün olmayabilir. Bu sorular yanıtlandıktan sonra kalp nakli adayı olan hasta anamnez ve fizik muayene açısından değerlendirilir ve olumsuz bir bulgu saptanmayan kişiye Tablo II' deki testler uygulanır^(31,39,43).

Kalp nakli operasyonlarında elektif organ nakli operasyonlarında olduğu gibi donörün HLA doku grubunu inceleyecek yeterli zaman olmadığından donör- alıcı eşleştirmesi ABO kan grubu ve boy-kilo ilişkisine göre yapılır. Operasyondan sonra donörün HLA grubu tespit edilerek uyum olup olmadığı belirlenir.

TRANSPLANTASYON KARARI ALINMIŞ OLAN HASTALAR ARASINDA ALICI SEÇİMİ

Uygun donör bulunduğunda yapılan değerlendirme ya da alınan bilgiler ışığında organın öncelikle kullanılabilir olup olmadığına karar verilir. Bu aşamadan sonra sıra uygun alıcıyı seçmektir. Bu amaçla aşağıdaki kriterler gözönüne alınır⁽³⁴⁾.

ABO kan grubu uygunluğu

Vücut büyüklüğü uygunluğu: PVR düşük olan hastalar için donör boy ve kilosu, alıcının boy ve kilosunun %20'si kadar olmalıdır. PVR'ı yüksek olan hastalarda büyük donör yoksa en azından eş ağırlıkta bir donör tercih edili(33,43)

Aciliyet derecesi

Zaman: Organ korunması için kısıtlı zaman olduğundan donör operasyonunun zamanlamasına uygun uzaklıkta olan alıcılar elbette uzakta oturan alıcılardan daha uygundurlar. Benzer şekilde daha önce kardiyak cerrahi girişim geçirmiş hastalar yeterli koruma zamanı olmadığında uygun değildirler. Zira toplam süre operasyon dahil 4 saattir.

Lenfositotoksik antikorlar: Alıcıda donör dokusuna karşı anti-HLA IgG antikorlarının olması hiperakut fatal redlere neden olabilir. Bu nedenle transplantasyon öncesi "panel testi"(PRA: panel ya da percent reactive antibody test) ile alıcıların dolaşımlarındaki farklı HLA antijenlerine karşı oluşmuş antikor seviyesi tespit edilmelidir. Lenfositotoksik antikorları olan potansiyel alıcılar olduğunda prospektif donör ve alıcı çaprazlaması mümkün olursa ,negatif olan hastalara öncelik tanınır⁽³²⁾.

Benzer özellikleri olan alıcılar birden fazla olduğunda uzun süredir bekleyenlere öncelik verilir.

DONÖR SEÇİMİ

Kemik, kornea ve deriden farklı olarak kalp gibi solid vaskülarize organlar beyin ölümü deklare edildikten sonra fonksiyonları devam ederken alınmalıdırlar⁽³⁴⁾. Özellikle normotermik kalp dokusunda anoksiden 20-30 dakika sonra irreversibl fonksiyonel ve strüktürel değişiklikler olduğundan donörden alınacak kalp çalışır durumda olmalıdır⁽³⁵⁾. Bu nedenle kalp nakli için donör temininden söz ederken öncelikle beyin ölümünün açıklanması gerekmektedir. 1970'lerde beyin ölümünün medikolegal tanımının kabulü ve geniş propaganda programları ile kullanılabilir donör sayısı artmıştır. Kardiyak donör olarak kabul edilen organların çoğu şu tür ölümlerden elde edilmektedir: trafik kazaları, intrakranial kanamalar, intihar, primer intrakranial malignansiler(31).

BEYİN ÖLÜMÜ KRİTERLERİ

Beyin ölümünün saptanması için aşağıda belirtilen testlerin transplantasyon ekibinden olmayan iki doktor tarafından 2 defa tekrarlanması gerekmektedir(Tablo III ve IV). Tekrarlama süresi yetişkinlerde doğrulayıcı testlerde(EEG ve serebral angiografi gibi) negatif olduğunda 6 saat, doğrulayıcı testler olmadığında 12 saattir. Anoksik beyin ölümünde 24 saat süreyle sabit klinik durum ve nörolojik muayene olması yeterlidir. Ancak 7gün-2 ay arası infantlarda takip süresi 48 saat, 2ay-1yaş arası çocuklarda 24 saat, 1yaş-5yaş çocuklarda 12 saat olmalıdır⁽⁴³⁾.

Pektoralis major kasının bükülmesi, supraorbital sinire ve mastoid bölgeye bası ile derin ağrıya rağmen hareket ve pupiller dilatasyon olmamalıdır. Pupiller kuvvetli ışığa reaksiyon vermemelidirler. Spontan solunum ve diğer beyin sapı refleksleri olmamalıdır. Kornea refleksi, taş bebek refleksi, öğürme ve öksürme refleksi olmamalı; vestibulokohlear kalorik testler negatif olmalıdır. Ancak beyin ölümü olan hastalarda spinal reflekslerin korunabileceği de unutulmamalıdır⁽⁴⁴⁾.

Solunumun kaybolduğunu ortaya koymak için "apne testi" kullanılabilir. Bazı hastalarda respiratuar stimulusun oluşması için gerekli PCO₂ düzeyi 55-60mmHg'dır. Bu düzeyi doğrulamak için transdermal PCO₂ monitorizasyonu faydalı olabilir. Ancak hipoksi kardiyak aritmileri tetikleyebildiğinden bu test öncesinde 10 dakika süreyle %100 FiO₂ ile ventilasyon yapılmalıdır^(32,44).

Tablo 5: Beyin ölümünün klinik bulguları

◆	<u>Kortikal fonksiyonların olmaması</u>
	Spontan hareketlerin olmaması
	Dış uyaranlara cevap olmaması
	Ağrılı uyaranlara cevap olmaması
◆	<u>Beyin sapı fonksiyonlarının olmaması</u>
	Spontan solunumun olmaması(negatif apne testi)
	Negatif ışık refleksi
	Negatif kornea refleksi
	Negatif okülosefalik refleksi(taş bebek refleksi)
	Negatif vestibulokohlear refleksi(kalorik test)
	Negatif atropin testi

Tablo 6 : Beyin ölümünde doğrulayıcı laboratuvar testleri

♦	<u>Elektroserebral aktivitenin olmaması</u> EEG’de maksimal amplitüde rağmen izoelektrik hat olması Eksternal uyarılara karşı kortikal ve subkortikal uyarılmış potansiyel aktivitesinin olmaması
♦	<u>Biyokimyasal belirteçler</u> Beyinde azalmış AV oksijen gradienti Artmış juguler venöz ve serebrospinal sıvı laktat düzeyi
♦	<u>Intrakranial akıma bağlı testler</u> Dört damar anjiyografi Radyoizotop anjiyografi Transkranyal doppler USG Tomografi Oftalmik arter kan akımı ölçümünde kan akımının olmaması

ENDİKASYONLAR-KONTRENDİKASYONLAR (Tablo V)

Öncelikle donör adayına ilişkin geniş bir anamnez ve özgeçmiş bilgisi alınmalıdır. Hastayla ilgili bilgi alınırken metabolik ya da ilaca bağlı bir koma hali olup olmadığı ekarte edilmelidir. Zira bu durumlarda beyin ölümü tanısı koyabilmek için metabolik durumun düzeltilerek beklenmesi ya da ilacın elimine olması gerekmektedir⁽³⁵⁾. Beyin ölümünün deklare edilebilmesi için hastanın vücut sıcaklığının 32.2 °C’ın üzerinde olması gerekmektedir⁽³⁵⁾. Karaciğer yetmezliği, şok, hipotermi, sedasyon ya da paralizi yapan ilaçların varlığında klinik testlerin negatif olması yetersizdir. Beyin ölümü ancak ilaçlar, metabolik bozukluklar ya da hipotermiden etkilenmeyen Tablo 4’de gösterilen doğrulayıcı testlerin yapılması koşulu ile tesbit edilebilir⁽³⁵⁾. Hastanın kalp hastalığı, diabetes mellitus, uzun süreli hipertansiyon öyküsü varsa; uzamış kardiyopulmoner resüsitasyon ya da intrakardiyak enjeksiyon yapılmışsa donör adaylığından çıkarılması gerekmektedir.

Donör olarak seçilen hastanın yaşı erkeklerde 40’ın, kadınlarda 45’in altında olmalıdır, ^(32,46). Birçok merkez bu limiti 45 -50 olarak arttırmışlardır(koroner anjiyografi ile normal

koroner anatomi görülmüşse) ⁽³²⁾. Ancak bazı merkezler koroner anjiografinin kalp fonksiyonlarını baskılaması nedeniyle yapılmamasını önermektedirler⁽³³⁾.

Donörde infeksiyon ve ekstrakranial bir malignensi olmamalıdır. Aktif hepatit, sifilis, tüberküloz, AIDS ya da diğer bulaşıcı hastalıklar ve intravenöz madde kullanım öyküsü bulunmamalıdır⁽³⁷⁾. Hepatit, AIDS, sifilis ve CMV testleri bugün rutin olarak yapılmaktadır.

Birçok merkez yeterli hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla yüksek doz inotropik alan donöre tedbirli yaklaşır. Zira bu durumda kalbin normalden daha az fonksiyon rezervi olduğundan şüphelenilir. Yüksek doz inotropik tedavisi alan olgularda; iyi sol ventrikül fonksiyonu olan olgularla deprese sol ventrikül fonksiyonu olan olguları birbirinden ayırmak için ekokardiyografi yardımcı olabilir. Ek olarak yapılacak tetkikler EKG ve telekardiyogramdır.(Tablo 8)

Tablo 7: Kardiyak donör belirleme kriterleri

-Yaş: Erkek <40yaş
Kadın <45 yaş
-Kalp hastalığı öyküsü olmaması
-İnsülin bağımlı diabetes mellitus olmaması
-Aktif sistemik infeksiyon olmaması
-Bulaşıcı hastalık olmaması
-Malignensi olmaması(primer intrakranial tümörler hariç)
-Kardiyak travma ve disfonksiyon olmaması
-Geniş göğüs travması
-Uzamış resüsitasyon
-İntrakardiyak enjeksiyon(relatif kontrendikasyon)
-Yüksek doz inotropik destek(dopamine >10µgr/kg/dk)
-CPK-MB düzeylerinde artış
-EKG'de patolojik Q dalgası

Tablo 8: Kardiyak donör adayına uygulanacak laboratuvar testleri

- * Hematolojik ve biyokimyasal laboratuvar testleri
- * Elektrokardiyografi
- * Teleradyografi
- * Ekokardiyografi
- * Viral seroloji (HIV, HBV, HCV)
- * CMV(Cytomegalovirus), EBV(Epstein Barr Virüsü),
Legionella Pneumophila serolojisi
- * Toxoplasma gondii ve respiratuar virüs serolojisi
- * Doku tiplendirmesi(HLA tetkiki)
- * Burun, boğaz ve idrar kültürü için örnek alınması

TRANSPLANTASYON ÖNCESİ ALICININ TAKİBİ

Transplantasyon için başvuran hastaların tümü ciddi derecede hasta , hayat beklentisi azalmış kişilerdir. Kalp yetmezliği oldukça değişik gidiş gösteren kompleks bir klinik sendrom olduğundan hastanın prognozunun belirlenmesi güçtür. Kalp yetmezliği hastalarında prognoz büyük oranda multipl değişkenlerin değerlendirilmesi ile belirlenir. Bu değerlendirme özellikle kalp nakli merkezlerinde kalp nakli için uygunluğun ve takibin değerlendirilmesinde son derece önemlidir. Yapılan çalışmalar sonucunda end stage kalp yetmezliği olan hastalarda sürvi belirleyicileri saptanmıştır. Bunlardan önde gelenleri Tablo 9 'de gösterilmişlerdir⁽⁴²⁾.

Tablo 9: Kalp yetmezliği takibinde kötü prognoz ve kısa sürvi'ye eşlik eden parametreler

- 1. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF):** Bu amaçla en sık kullanılan LVEF indeksleri radyografik, radyonüklid, ekokardiyografik olarak saptanmaktadır. Kalp yetmezliğinde sürvinin belirlenmesinde LVEF'u en önemli ve güçlü belirleyicidir. LVEF < %20-25 olduğuunda mortalite belirgin olarak artmaktadır. Bu hastalarda klasik tedaviler başarısız ya da kontrendike olduğuunda kalp nakli gözönüne alınmalı ve hasta yakın takip edilmelidir. Ancak bilinmelidir ki LVEF'da spontan düzelmeler meydana gelebileceği gibi düşük LVEF'u olan hastalar uzun yıllar yaşayabilmektedirler.
- 2. Maksimal egzersizde total O₂ tüketimi:** Bu değerlendirme ancak egzersiz yapabilen hastaların değerlendirilmesinde kullanılır. Normal egzersiz kapasitelerine göre 14 ml/kg/dk'dan daha aşığıda oksijen tüketim değerlerine sahip hastaların prognozu oldukça kötüdür(12).
- 3. Teleradyografide kardiyotorasik indeks hesaplaması (Ekokardiyografi ile internal çapların değerlendirilmesi)**
- 4. Hemodinamik değerler:** Sol ventrikül dolma basınçlarında(LVEDP=PCWP) yüksek ve kardiyak output- index değerlerinde normalden düşük değerler saptanan hastalarda kısa dönem sürvi azalmıştır.
- 5. Plazma Noradrenalin(NA) düzeyi:** Yapılan çalışmalarda plazma noradrenalin düzeyi progresif yükselen hastalarda zamanla pompa yetmezliğinden ölüm sıklığında artış olduğu tespit edilmiştir. 600pg/ml üzerindeki değerlerde prognoz kötüdür. Bu değerlendirme transplantasyon amacıyla hastaların değerlendirilmesinde ve takibinde oldukça değerlidir.
- 6. Plazma Atrial Natriüretik Faktör (ANF) düzeyi:** Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda belirgin kalp yetmezliği başlamadan önce plazma ANF düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle plazma NA düzeylerinde olduğu gibi ANF düzeylerinin takibi hastanın değerlendirilmesinde, takibinde ve transplantasyon kararı verilmesinde yardımcıdır. İleri derecede artmış plazma ANF düzeyleri biventriküler yetmezlik ve kötü prognoz ile beraberdir.
- 7. Aritmi:** Orijini ne olursa olsun ventriküler ya da atrial aritmiler kötü prognozu göstermektedirler.

End stage kalp yetmezliğinde optimal hemodinaminin sağlanması amacıyla geleneksel kalp yetmezliği ilaçları olan diüretikler, Ca^{++} kanal blokerleri, ACE-inhibitörleri ve periferik vazodilatörler kullanılır. Kardiyak fonksiyonları ileri derecede bozuk olan hastalarda multipl organ yetmezliğinden korunmak amacıyla inotropik destek gerekebilir. Pittsburg Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada kalp nakli yapılan hastaların 1/3'ünün preoperatif dönemde inotropik desteğe ihtiyaç gösterdikleri saptanmıştır. Bu hastaların %10'da ek olarak intraaortik balon pompası desteğine de ihtiyaç duyulmuştur(8). Ancak iskemisi olmayan hastalarda mekanik ventriküler destek oluşturan cihazlar intraaortik balon pompasından önce düşünülmelidirler. Kalp yetmezliği öncesinde hemodinamik açıdan kritik hastaları stabil hale getirmeye yönelik tedavi aşamaları Sekil I' de gösterilmiştir⁽³²⁾.

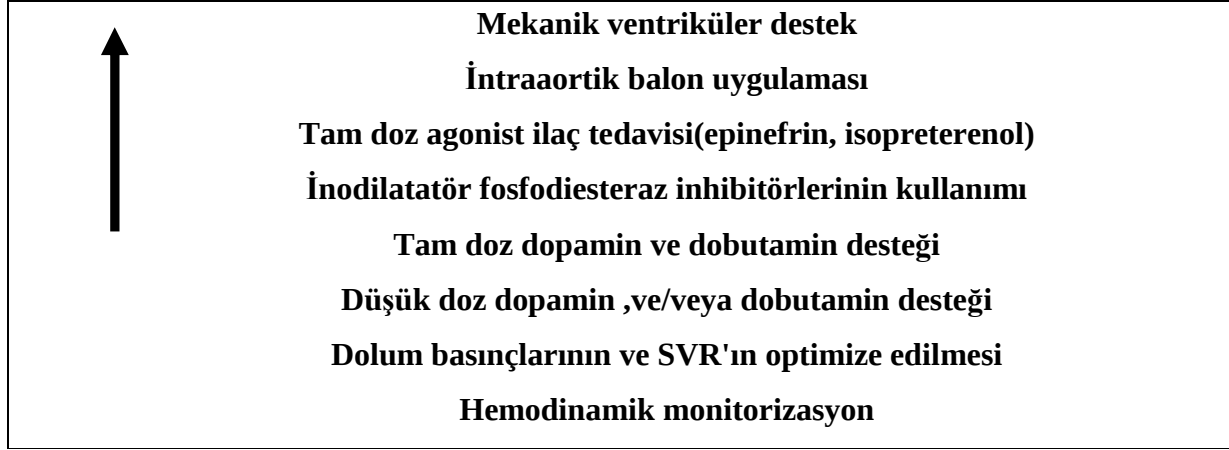
Son zamanlarda transplantasyona köprü oluşturması açısından mekanik ventriküler desteğin faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu araçlar donör organ azlığına ya da yetmezliğe kesin bir çözüm olmak yerine transplantasyon aciliyetini azaltmakta ve bekleme periyodunda alıcıların kaybını önlemektedirler. Mekanik ventriküler destek başlığı altında aksiyal flow pump'dan total yapay kalbe kadar geniş spektrumdaki araçlar yer almaktadırlar. Preoperatif dönemde takip edilen bir hastada optimal preload, maksimal ilaç desteği, düzeltilmiş metabolizma ve IABP desteğine rağmen kardiyak indeks 2.0 lt/dk/m^2 nin altına iniyorsa, sistemik vasküler rezistans $2000 \text{ dyn.sec/cm}^{-5}$ 'nin üzerinde ise, atrial basınç $> 20 \text{ mmHg}$ ve idrar çıkışı $< 20 \text{ ml/h}$ yani kardiyojenik şok mevcut ise ventriküler mekanik destek gereklidir(18).

12 saatten uzun süren hipotansiyon multisistem yetmezliği ve kötü iyileşme ile beraber olduğundan mekanik destek acil olarak kararlaştırılmalı ve kurulmalıdır. Genelde transplantasyon adayları biventriküler destek + IABP'a ihtiyaç göstermektedirler. Bugün için total yapay kalp neden olduğu komplikasyonlar ve alıcı kalbinin tamamıyla çıkarılarak kullanılması nedeniyle kullanımdan kalkmıştır. Mekanik destek alan hastaların %35-70'i aygıttan ayrılabilen ya da kalp transplantasyonu gerçekleştirilebilmektedir.

Değerlendirme periyodu sonucunda kesin transplantasyon kararı alınmış hastaya C. Albicans kolonizasyonunu azaltmak belirtilen ilaçlar verilir: Nystatin süspansiyon $4 \times 1 \text{ ml}$, Nystatin tablet $1 \times 1 \text{ tb}$ (500.000 IU), Nystatin ovül 1×1 (kadın hastalar için gece) ⁽³⁴⁾.

Aktif hale geçen hastalar her an operasyona çağrılacak şekilde hazırlıklı olmalı, bilinçlendirilmeli ve 24 saat boyunca kontakt kurulabilecek bir telefon ya da çağrı cihazı olmalıdır ⁽³⁴⁾.

Kalp yetmezliği stabil hale geçen ve transplantasyon için yeterli derecede ciddi semptomu kalmayan hastalar ile peptik ülser, infeksiyon vb gibi istenmeyen faktörler ortaya çıkan hastalar geçici listeye alınırlar.



Şekil I: Kritik hastanın hemodinamik açıdan stabilize edilmesine yönelik tedavi basamakları

DONÖR İDARESİNDE KARŞILAŞILAN SORUNLAR ve TEDAVİLERİ

Yapılan çalışmalarda beyin ölümünün yoğun bakıma kabulden sonra ilk 24 saat içinde tanındığı belirtilse de beyin ölümü deklare edilinceye kadar geçen süre ortalama 60 saattir⁽⁴⁴⁾ . Organ alımına kadar ek olarak 6-12 saat süre geçtiği göz önüne alınırsa beyin ölümü sonrasında ortaya çıkan genel instabilitenin uygun şekilde tedavi edilmesi gerektiği anlaşılr . Tablo VIII’ de donör idaresinde karşılaşılan başlıca sorunlar özetlenmiştir.

Tablo 10 : Donör idaresinde karşılaşılan problemler

- Hipotermi
- Respiratuar disfonksiyon (hipoksi, pulmoner atelektazi, infeksiyon, nörojenik pulmoner ödem)
- Kardiyovasküler disfonksiyon
 - Hipotansiyon (dehidratasyon , vasküler kollaps, kardiyak disfonksiyon)
 - Hipertansiyon
- Endokrin disfonksiyon (diabetes insipidus, hiperglisemi, hipotiroidi)
- İnfeksiyon
- Asit-baz/elektrolit dengesizlikleri
- Hematolojik disfonksiyon(anemi, koagülopati)

Beyin ölümü sonucu ortaya çıkan fizyopatolojik olayların yetersiz tedavisi nedeniyle aday organların %25'i yoğun bakım koşullarında kaybedilmektedir. Kalp nakline aday olan alıcıların %25-40'ının nakil operasyonu için organ beklerken kaybedildiği göz önüne alınırsa, donörlerde meydana gelen sorunların tedavisinin alınacak organların sayısı ve fonksiyonu üzerine etkisi daha iyi anlaşılır.

GENEL KURALLAR

Öncelikle ilk resüsitasyonda kullanılan santral ya da periferik tüm kateterler çıkarılarak sıvı resüsitasyonu ve hemodinamik monitorizasyon için gerekli olan kateterler takılmalı ve monitorizasyon yapılmalıdır: EKG, radial arter kanülü, santral venöz kateter, pulmoner arter kateteri, idrar takibi, vücut ısısı takibi, pulse oksimetre takibi⁽³²⁾. Bu hastalarda spontan öksürük refleksi olmadığından atelektazi ve akciğer enfeksiyonlarından korunmak için trakeobronşial aspirasyon, serum fizyolojikle yıkama ve ambu ile kuvvetli inflasyonlar yapılmalıdır. Donöre sekresyonlarının drene olması ve dekübit ülserlerinin açılmaması için değişik pozisyonlar verilmelidir. Kornea ülserlerine karşı gözler bir pomad ve tamponla kapatılmalıdır. Hipotermi önüne geçilmelidir. Hastalara nazogastrik sonda takılarak mide dilatasyonu ve mide içeriğinin akciğerlere aspirasyonu engellenmelidir. Antibiyoterapiye başlanmalıdır.

HİPOTERMİNİN TEDAVİSİ

Bu hastalar termal regülasyon kapasitelerini kaybederler. Başlangıçtaki hipertermiyi genelde hipotermi takip eder. Bunun meydana gelmesinde hemodinamik stabilizasyonu sağlamak amacıyla yapılan büyük miktarlardaki sıvı replasmanlarının ve hastalarda oluşan bradikardinin de payı vardır. Oluşabilecek ciddi aritmiler ve kardiyak outputtaki azalmanın önüne geçmek için hastaların vücut sıcakları monitorize edilmeli, gerektiğinde ısıtıcı blanket kullanarak 34-35°C'ın üzerinde tutulmalı ve solunan hava nemlendirilmelidir⁽⁴⁴⁾.

HEMATOLOJİK DİSFONKSİYONLARIN ENGELLENMESİ

Kafa travması ve beyin ölümü sonucunda nekroze olan beyin dokusundan doku plazminojen aktivatörlerinin salınmasına, hipotermiye, kanama ve masif kan transfüzyonlarına bağlı olarak koagülopati gelişebilir. Etiyolojik faktörlere göre önlem alınması tedavinin temelidir. Mikrovasküler trombotik etkisi nedeniyle aprotinin kullanılmamalıdır⁽⁴⁴⁾.

Hastalarda kanamalar ve yapılan masif sıvı replasmanları sonucunda anemi meydana gelebilir. Amaç hematokrit düzeylerinin %25-30 arasında olmasıdır. Gereğinde kan transfüzyonu(tercihen eritrosit süspansiyonu) yapılır.

SOLUNUM DESTEĞİ

Beyin ölümü meydana gelen hastalar spontan solunumları olmadığından mekanik ventilasyonda “kontrollü solunum” modunda takip edilirler . Bu hastalarda erken dönemde beyin ödemi ve KİBAS(kafa içi basınç artışı sendromu)’ı hipokarbiya aracılığı ile azaltmak için hiperventilasyon tedavisi uygulanır ⁽⁴⁴⁾ . Ancak gelişen alkaloz sonucunda oksijen disosiasyon eğrisi sağa kayar ve doku oksijenlenmesi azalır . Ek olarak ciddi alkalozda koroner kan akımı azalır⁽⁴⁴⁾.

Bu nedenlerle beyin ölüm deklare edildikten sonra hastaların normokarbik olması amaçlanır. pH normal sınırlarda olacak şekilde solunum desteği ayarlanır. Bunun için 10-15 ml/kg tidal volüm ve %40 FiO₂ genelde yeterlidir. PO₂>80mmHg ve SaO₂> %95 olmalıdır. Hasta da ciddi hipotermi varsa organ fonksiyonları daha iyi olacağından pH otomatikman hafif alkali olur. Ciddi metabolik asidozda, pH'ın normal sınırlarda tutulabilmesi için yüksek ventilasyon volümü ve hızı gerekir. Ancak bu uygulama kardiyak outputu azaltacağından bikarbonat uygulaması ile sorunun çözülmesi yerinde olur⁽³²⁾.

Hastalarda pulmoner kontüzyon , atelektazi , sıvı retansiyonu ya da şok akciğeri varsa O₂ değişimi azalacağından ve şantlar artacağından daha yüksek FiO₂ uygulamaları ve 2-5cm H₂O PEEP uygulaması gerekebilir Kardiyak output ve diğer organların perfüzyonu üzerine olumsuz etkileri olduğundan yüksek PEEP uygulamasından kaçınılmalıdır.

Hastaların bir kısmında “nörojenik pulmoner ödem ” gelişebilir. Bu durumda atelektazi ve enfeksiyondan korunmak için sık ve aseptik aspirasyonlar yapılmalı ve $PO_2 < 70$ mmHg ise diüretik tedavisi yapılmalıdır. Hastalara minimal PEEP ve minimum peak inspiratuar hava yolu basıncı uygulanabilir⁽³²⁾.

SIVI ve ELEKTROLİT TEDAVİSİ

Bu hastalarda hipovolemi birçok nedenle ortaya çıkabilir. Bunun nedenlerinden birisi kafa travması geçirmiş ve beyin ödemi oluşan hastalarda intrakranial basıncın azaltılması için uygulanan sıvı kısıtlaması tedavisidir. Beyin ölümü olan hastalarda hipotalamohipofizer fonksiyonların baskılanması sonucunda meydana gelen santral diabetes insipidusta artmış idrar kaybına neden olarak hipovolemi meydana getirebilir. Poliüri diabetes insipidus haricinde vücut sıvılarının mobilize olmasına, hiperglisemi ya da hipernatremi sonucunda ortaya çıkan osmotik diürece, uygulanan medikasyonlara(mannitol, diüretikler gibi), hipotermiye bağlı olabilir. Kan basıncını normal olarak sürdürebilmek ve kardiyak aritmilerden korunmak için yeterli sıvı ve elektrolit replasmanı gerekmektedir. Ek olarak vazomotor tonusun kaybı sonucunda kapasitans damarlarda birikimin artışı ve oluşan relatif hipovolemide bir diğer nedendir⁽³⁴⁾.

Yukarıda sözü edilen nedenlerden dolayı bu hastalarda sıvı resüsitasyonu gereklidir. Bu replasman laktatlı ringer solüsyonu gibi dengeli elektrolit solüsyonları ile yapılmalıdır. Hematokrit 2-4 saate bir kontrol edilmeli ve hemodilüsyondan korunmak için eritrosit süspansiyonları ile %25-30 arasında hematokrit devamı sağlanmalıdır. İdeal olarak dolum basınçları CVP ya da pulmoner arter kateteri aracılığı ile monitorize edilmeli ve bu vakalarda CVP ya da PCWP 8-12 mmHg arasında tutulmalıdır. Eğer diabetes insipidus mevcut değilse yeterli idrar outputu da volüm resüsitasyonunun bir diğer göstergesidir (0.5 ml/kg/saat). Sıvı yüklenmesi ani olarak kardiyak dilatasyon ve akciğer ödemi meydana getirerek organların kullanım dışı kalmalarına ya da nakil sonrasında erken dönemde organ disfonksiyonu gelişimine katkıda bulunabilir⁽³²⁾. Diabetes insipidus olduğunda etkin bir şekilde vazopressin ile tedavi edilmelidir. İdrar kayıplarını azaltmasına ek olarak vazopressin tedavisi kollaps halindeki donör damarlarının katekolaminlere hassasiyetini artırır.

Vazopressin tedavisi idrar atımı 200ml/saat'in altında olacak şekilde 0.5-3 U/saat dozunda devamlı ya da 2-4 saatte bir 2-10 ünite olacak şekilde aralıklı olabilir⁽³²⁾. Aralıklı

bolus vazopressin uygulamasından kaçınmak gerekir. Meydana gelebilecek ciddi vazokonstrüksiyon kardiyak outputun azalmasına neden olabilir. Ek olarak oluşan vazokonstrüksiyon direkt renal ve mezenterik damarları da etkileyerek transplante edilebilecek diğer organlarında kullanım dışı kalmalarına neden olabilmektedir.

Beyin ölümünden sonra görülen elektrolit dengesizlikleri uygun şekilde takip ve tedavi edilmelidir. En sık hipernatremi, hipokalemi, ve hipofosfatemi görülür. Beyin ödemi azaltmak için yapılan hiperventilasyon ciddi hipofosfatemiye neden olabilmektedir⁽³³⁾. Hipokalsemi ve hipofosfatemi katekolaminlere cevabı arttırdıklarından ve myokardiyal depresyon yaptıklarından tedavi edilmelidirler⁽⁴⁴⁾.

KARDİYOVASKÜLER DESTEK

Beyin ölümü olan hastalarda kan basıncı son derece labil ve kardiyovasküler stabilitenin devamı güç olabilir. Erken dönemde hipotalamik disfonksiyon ve artmış intrakraniyal basınç nedeniyle "**cushing cevabı**" olarak bilinen katekolamin salınımı artışı sonucunda ciddi arteriyel hipertansiyon meydana gelebilmektedir(1). Sonuçta artan afterload kardiyak output'ta azalmaya neden olmaktadır. Hipertansiyona eşlik eden sempatik tonüs artışı ciddi subendokardiyal iskemiye ve aritmilere neden olabilmektedir. Meydana gelen bu iskemi göğüs travması ve kalp hastalığı öyküsü olmayan olgularda açıklanamayan kardiyak disfonksiyonların nedeni olabilir. Adrenerjik deşarjdan sonraki dakikalarda myokardiyal dejenerasyon, subendokardiyal hemoraji ve myokardiyal nekroz meydana gelebilir. Bu nedenle arter basıncı dikkatli takip edilmeli ve gereğinde afterload düşürücü sodyum-nitroprussid gibi ilaçlar ve kalp hızını azaltan kısa etki süreli (esmolol gibi) beta bloker ajanlar ile tedavi uygulanmalıdır(13). Bu hastalarda vazomotor tonusun kaybı, diabetes insipidus ve uygulanan medikasyonlar ile ciddi hipotansiyon meydana gelebilmektedir. Volüm replasmanı sistolik arter basıncını 90-100 mmHg'nın üzerinde tutmakta yetersiz kalıyor ise inotropik tedavi endikasyonu doğmaktadır. 3-5 µgr/kg/dk gibi düşük dozlarda renal perfüzyon artırıcı etkisi de olduğundan multiorgan donörlerinde dopamin tercih edilen inotropik ajandır. Gereğinde dopamin dozu 10µgr/kg/dk'nın altında olacak şekilde artırılabilir. Fenilefrin vazomotor tonusun devam ettirilmesinde kullanılan bir diğer ajandır. Kalbin alınmasından önce meydana gelen intermittant hipotansiyon atakları postoperatif greft disfonksiyonu meydana getirebildiğinden önlenmelidir. Bradiaritmilerde hipotansiyon ya da asistoli

meydana gelmedikçe gerekmemektedir. Bu durumlarda hastalarda atropin etkisiz olduğundan isoproterenol ya da epinefrin kullanılmalıdır⁽⁴⁴⁾.

ENDOKRİNOLOJİK DESTEK

Beyin ölümü sonrasında ortaya çıkan endokrin disfonksiyon myokard depresyonu, vazodilatasyon ve hipotansiyon, elektrolit ve sıvı imbalansı, hücrel disfonksiyon ve aerobik metabolizmadan anaerobik metabolizmaya geçişe neden olduğundan uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Hastalarda hipotiroidi 4µgr bolus ve 3µgr/saat infüzyon T₃ ile tedavi edilmektedir. Hiperglisemi yakından takip edilerek devamlı insülin tedavisi uygulanır. Kortizol düzeylerindeki azalmalara önlem olarak 5mg/kg hidrozon IV uygulanır. Bazı merkezlerde ortaya çıkabilecek serbest oksijen radikallerinin engellenmesi için 600mg/gün allopurinol ve 2000 ünite/gün E vitamini verilmektedir^(33,49).

MYOKARD KORUNMASI

Myokard korunması postoperatif iyi organ fonksiyonunun temelinde yatan en önemli faktördür. İyi prezervasyon kros klemp sonrası kalp fonksiyonlarının geriye dönmesi haricinde uzun mesafelere transfere de izin verir. Böylece kullanılabilir donör havuzu büyür⁽¹⁹⁾. Myokard korunmasının temeli hızlı kardiyak arrest indüksiyonu; yüksek enerjili fosfat bağlarının korunması için hipotermi; soğuk, flask ve çalışmayan durumdaki kalbin reperfüzyona kadar bu şekilde devam ettirilmesidir. Kardiyoplejik solüsyonların birçoğu yüksek enerjili fosfatların tüketimine neden olan fibrilasyon ve kasılma gibi durumları engelleyerek enerji depolarının korunmasını sağlayan hiperkalemik özelliktedirler.

Arrest sonrasındaki fonksiyonel düzelme ile vücut sıcaklığı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Myokardın en iyi 5-20 °C'daki kardiyopleji solüsyonları ile korunduğu gösterilmiştir. Myokardın oksijen tüketiminin %80'i mekanik çalışma sırasında olduğunda bu solüsyonlarla kardiyak aktivitenin durdurulması son derece önemlidir⁽²⁾. Aortik root ve direkt koroner perfüzyonla myokard soğutulması, donör kardiyektomisi süresince perikardiyal kavitenin +4°C'deki dengeli elektrolit solüsyonları ile yıkanması aracılığı ile artırılabilir. Bu

tekniklere ek olarak donör kalbi tekrar ısınmasına imkan vermeyen soğuk ortamlarda nakledilmelidir^(32,49,50).

Transplante edilen allograftlerde en iyi fonksiyonel sonuçlar total iskemi süresinin minimal tutulması ile mümkündür. Bir çok merkez ortotopik kalp naklinde bu süreyi total 4 saatin altında tutmaya çalışmaktadır ^(32,37,49) (3 saat total transport süresi + 1 saat transplantasyon süresi). Nakil öncesinde kalp ameliyatı geçirmiş alıcı sayısı her geçen gün arttığından(Oregon Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nde %38) ⁽³²⁾ alıcının dikkatli diseksiyonu için yeterli zaman ayrılmalı ve donör kalbi geldiğinde alıcı kardiyektomisine hazır olunmalıdır.

Laboratuvar çalışmalarında uzun süre iskemik kalan kalplerde birçok alanlarda kapiller tıkanma ve endotelde ultrastrüktürel hasar olduğu gösterilmiştir.

Billingham tarafından yapılan bir çalışmada kalp nakli yapılan kişiler donör kalbi alımının yakın ve uzakta yapılmış olmasına göre iki gruba ayrılmışlardır. 3 yıl süren takiplerde donör kalbi uzaktan alınanlarda fibroziste artış, myositlerde hipertrofik değişiklikler ve ultrastrüktürel hasar görülmüştür. Emery tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise hastalarda postoperatif sürviler karşılaştırılmıştır. Donör kalbinin yakın yerlerden temin edildiği grupta diğer gruba göre sürvi daha uzun bulunmuştur. Ancak yapılan son çalışmalarda iki grup arasında sürvi açısından fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcut olup, transplantasyonun bu yönü yoruma açıktır^(33,49)

Cerrahi Teknik

Lower ve Shumway tarafından geliştirilen sağ atriyal teknik hala bazı merkezlerce kullanılsa da; devam eden programların çoğu (2007 ISHLT kayıtlarının %67'si) bikaval-sol atriyal kaf tekniğini uygulamaktadır. Bu teknik Sievers ve arkadaşları tarafından 1994'te tanımlanmıştır ⁽⁹¹⁾. Standart median sternotomi sonrası aortik ve bikaval kanülasyon yapılır. Aorta ve süperior vena kavanın mümkün olduğunca yukarıdan kanülasyonu, alıcıda kafalar için yeterli mesafe sağlayacaktır. Aynı zamanda, inferior vena kavanın diyafragmatik yüzde diseksiyonu, inferior vena kavanın (İVK) aşağı kanülasyonu ve alıcı kafı için yeterli alan sağlayacaktır. Kardiyopulmoner baypasa girildikten sonra hasta 32°C'ye soğutulur. Aortaya kros klemp koyulur ve antegrad kardiyopleji kalp duruncaya kadar verilir. Kaval snareler ile

total baypasa geçilir, süperior vena kava transekte edilir ve geniş bir sağ atriyal-inferior vena kaval kaf oluşturulur. Aorta ve ardından ana pulmoner arter transekte edilir. Sonrasında sol atriyum tavanı büyük arterlerin hemen posteriyorundan açılır. Sol atriyal kaf tüm dört pulmoner venin kafta, sol atriyal appendajın ise dışında kalmasına dikkat edilerek hazırlanır. Sol atriyal kafın hemostazının sağlanması önemlidir.

Alıcı hazırlandıktan sonra verici kalbi transport edildiği soğutucu bölümden alınır ve implantasyon için hazırlanır. Aorta ve PA ayrılır. Sol atriyumda pulmoner venler açılıp düzgün çember şeklinde bir kaf oluşturulur. Atriyal septum, sol ve sağ atriyum yüzlerinden bir prop ile patent foramen ovale varlığı açısından dikkatle incelenir. Eğer varsa; primer olarak kapatılabilir. Eğer akciğerlerde kullanıldıysa sol atrial apendiksteki dekompresyon amaçlı insizyon tamir edilmelidir.

İmplantasyon devamlı polipropilen sütür kullanılarak şu sıra takip edilerek yapılan 5 anastomozdan oluşur: sol atriyal kaf, aorta, İVK, SVK ve ana PA (Figür 42.1) ^(92,93). Sağ kalbe ait üç anastomoz kardiyopulmoner baypasta atan kalpte gerçekleştirilir. İlk önce sol atriyal anastomoza sol ariyal appendaj tabanından başlanır ve kaf uçlarının sol atriyumun dışına doğru evert edildiğinden emin olunarak İVK'ya doğru devam edilir, bu sayede kan akımı sadece endokard ile temas eder. Bunun daha az trombojenik olduğuna inanıyoruz. Sol atriyal anastomoz sol kalp venti içeride bırakıldığından sonlandırılmaz. Genelde perikardiyal boşluğa göre küçük kalan verici kalbin aortaya “asılı” kalabilmesi için aorta, SVK ve ana pulmoner arterle kıyaslandığında en kısa damar olacak şekilde hazırlanır. Bu SVK ve ana PA gerilmesini önleyecektir. Aorta anastomozu tamamlandıktan sonra vent durdurulur ve hava çıkartılır. Bu anastomoz tamamlanır ve bir anteriyor aortik vent yerleştirilir. Kros klemp kaldırılır ve normal sinüs ritmi sağlanınca sırasıyla İVK ve SVK anastomozları tamamlanır. Özellikle infantlarda, İVK anastomozunda gerginliği önlemek, aynı hizada olmasına dikkat etmek, büzme etkisi yaratacak anastomozlardan kaçınmak önemlidir. Ana pulmoner arteri anastomoze ederken boyu gereğinden uzun bırakmak, iyi tanımlanmış bir teknik hata olan pulmoner arter burkulması sonucu ana pulmoner arterde veya dallarında stenoz ile sonuçlanacaktır. Bu nedenle, pulmoner kapak ve pulmoner dalların iyi hizalandığından emin olarak, alıcı ve vericinin pulmoner arterleri agresif bir şekilde trim edilmelidir. Pulmoner arter anastomoze edilirken hasta tamamen ısıtılmalıdır. Biz geçici atriyal ve ventriküler pacemaker telleri yanında transtorasik olarak sol atriyuma bir hat yerleştiriyoruz. Kardiyopulmoner baypastan çıkmadan önce, kalp kaldırılmalı ve sol atriyal sütür hattının hemostazından emin olunmalıdır. Baypastan çıkma mükemmel bir hava çıkarma süreci ve baypas sonrası

ventriküler ve kapak fonksiyonlarını değerlendirebilmek için transözefageal ekokardiyografi eşliğinde yapılır.

Birçok anatomik varyasyon özel değerlendirme gerektirmektedir, yine de; büyük çoğunluğu kalp nakli için kontrendikasyon oluşturmaz ve verici dokusundan yeterli bir miktar korunarak çözümlenebilir. Sol SVK verici innominat venine anostomoze edilebilir. Hipoplastik sol kalpli olguların aortik arkı, verici aortası üzerine alıcı arkus damarları yama şeklinde dikilerek yeniden yapılandırılabilir. Kalp naklini zor hale getirebilecek anatomik varyasyonlardan biri, tüm pulmoner venlerin vertebral kolonun sağında ve uzakta kaldığı vakalardır. Sol atriya anastomoze edildiğinde vertebral kolona asıllı kalarak obstrüksiyona yol açma eğiliminde olurlar. Sol VAD çıkarılıp kalp nakli yapılması çocuklarda giderek daha sık uygulanan bir prosedür haline gelmektedir ve yapışıklıklar ve aortik kanülasyon gibi zorlukları bulunur. Kanüller sıklıkla substernaldir. İlerideki resternotomiler düşünülerek istenmeyen kaviteleri oluşturmayacak teknikler uygulanmalıdır. Özellikle VAD'ı olan küçük çocuklarda kanülasyon ve kros klemp için yeterli mesafe bulunamayabilir. Bu nedenle, biz sıklıkla, kros klemp ve aortik kaf için yeterli mesafeye izin verecek innominat artere anostomoze edilmiş bir şanti kanüle ederek sirkulatuvar arrest ihtiyacını önlemeye çalışırız.

Postoperatif İyileşme

Kalp nakli sonrası iyileşen çocuklarla diğer konjenital kalp hastalıkları nedeniyle yapılan operasyonlar sonrası iyileşen çocuklar arasındaki net ayrımlardan biri immünsüpresyon ihtiyacıdır. Birçok merkezde immünsüpresyonun esas kortikosteroidler, bir kalsinörin inhibitörü (örn; siklosporin veya takrolimus) ve bir antiproliferatif ajandan (örn; azatiyoprin veya mikofenolat mofetil) oluşan üçlü tedavidir. Bu tedavi, birçok merkez tarafından kortikosteroid azaltılmış veya kortikosteroidden kaçınılarak ve bazen kalsinörin inhibitörü ile tekli tedavi kullanılarak modifiye edilmiştir. Proliferasyon sinyal inhibitörleri (örn; sirolimus veya everolimus) gibi diğer ajanlar koroner allograft vaskülopatisini önlemekte rol oynayabilse de; bu ajanlar nakil sonrası ilk birkaç haftada kullanıldığında yara yeri iyileşme sorunlarında artmış risk içermektedirler. Birçok merkez nakil sırasında, indüksiyon tedavisi olarak adlandırılan, kronik immünsüpresif rejimde yer almayan, ek ajanlar kullanılmaktadır. İndüksiyon tedavisi için antitimosit globulin ve interlekin 2 reseptör antagonistleri kullanılmaktadır. Bazı merkezler indüksiyon tedavisinin akut rejeksiyon

sıklığını, kalsinörin inhibitörü başlanmasını ve buna bağlı toksisiteleri geciktirebileceğini düşünmektedir. Pediatrik merkezlerin yarısından fazlası indüksiyon tedavisi kulansa da; ISHLT raporlarına göre bu tedavinin kullanımı, azalmış rejeksiyon oranı ve artmış sağkalım ile net olarak ilişkilendirilememiştir . Daha önce tartışıldığı gibi, verici antijenlerine karşı antikor bulunması hastada akut veya hiperakut rejeksiyon ve primer greft yetmezliği gelişimi riskini artırmaktadır. Bunun erken postoperatif dönemde etkileri oldukça tahrip edici olabilir. Tedavide primer greft yetmezliğinde başarılı şekilde uygulanmış olan yoğun immünsüpresyon ve mekanik dolaşım desteği kullanılabilir .

Uzun süreli kalp yetmezliği veya belirli bazı konjenital kalp hastalığı olan olgularda sıklıkla pulmoner vasküler rezistansta (PVR) yükselme mevcuttur. Verici kalbinin artmış ardyüke cevabı kısıtlı olabileceğinden, artmış PVR erken postoperatif dönemde, verici sağ ventrikülünde disfonksiyona ve yetmezliğe yol açabilir. Bu klinik senaryoda, inhale nitrik oksit, izoproterenol, milrinon ve prostasiklin gibi pulmoner vazodilatörler ile medikal tedavi faydalı olabilir . Bu yeni tedaviler, nakile konrendikasyon yaratacak preoperatif PVR sınırlarını belirsizleştirmiştir. Kalp nakli öncesi artmış PVR'si olan birçok hasta nakil sonrasında zamanla iyileşme gösterecektir .

Nakledilmiş kalbin normal sempatik innervasyona sahip olmadığını ve sempatik stimülasyona normal şekilde cevap oluşturamayacağını unutmamak önemlidir. Erken postoperatif dönemde belirgin bradikardiyi önlemek için bizim uygulamamız izoproterenol veya kardiyak pacemaker kullanımıdır. Zamanla parsiyel reinnervasyon oluşabilir ^(99,100). Hastalar aynı zamanda miyokardiyal iskemiye sekonder geliştiği düşünülen, ventriküler taşikardi dahil, taşiaritmiler açısından risk altındadır.

Kalp transplantasyonu, son dönem KY için kabul görmüş bir tedavidir.^(101,102) Kontrollü çalışmalar hiçbir zaman yürütülmemiş olsa da, transplantasyonun uygun seçim ölçütlerinin uygulanmış olması şartıyla sağkalımı, egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini ve işe dönüşü geleneksel tıbbi tedaviye göre belirgin miktarda arttırdığına dair görüş birliği bulunmaktadır.

Transplantasyonda temel zorlayıcılar, donör kalplerin kısıtlılığının yanı sıra, sınırlı etkinliğin uzun dönemdeki sonuçları ve immünsupresif tedavinin komplikasyonlarıdır (örn. antikor aracılı rejeksiyon, enfeksiyon, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, malignite ve koroner

arter vaskülopatisi). Tablo 3'te kalp transplantasyonu için rölatif ve kesin kontrendikasyonlardan bahsedilmiştir.

Tablo 11: Kalp Transplantasyonu: Endikasyonlar ve Kontrendikasyonlar

Aday Hastalar	Ciddi belirtileri olan, kötü prognozlu ve alternatif tedavi seçeneği olmayan son dönem kalp yetmezliği Motive, iyi bilgilendirilmiş ve duygusal yönden stabil olan hastalar Post-operatif yoğun tedaviye uyum sağlayabilecek hastalar
Kesin Kontrendikasyonlar	İrreversible pulmoner parankimal hastalık($FEV_1 < 1L$ veya $FEV_1/FV < \%40$) HIV/AIDS (CD4 lenfosit sayısının 200 hücre/mm^3 'ten az olması) İleri yaş(>70) Beklenen sağkalım süresi 5 yıldan az olan kanser varlığı Böbrek Yetmezliği (Kreatinin >2.0 - 2.5 Kreatinin klirensi $<50\text{mL/dk}$) Ciddi Karaciğer Yetmezliği Multiorgan tutulumlu Sistemik Hastalık İrreversible pulmoner hipertansiyon pulmoner vasküler direnç $>5 \text{ wood}$ ünitesi, ortalama transpulmoner gradient $>15\text{mmHg}$, pulmoner arter sistolik basıncı $>70\text{mmHg}$
Rölatif Kontrendikasyonlar	Malignite(Geçirilmiş) Kronik obstruktif akciğer hastalığı Akut pulmoner emboli veya çözülmemiş pulmoner infarktüs Uç organ hasarı olan insüline bağımlı diabet (nöropati, nefropati, retinopati) Ciddi serebrovasküler ya da periferik damar hastalığı Aktif peptik ülser ya da divertikülit Yaygın osteoporoz 5 yıllık yaşam beklentisini kısaltan kalp dışı hastalık Obezite (beden kitle indeksi: $BMI > 30\text{kg/m}^2$) veya kaşeksi Psikososyal instabilite ya da madde bağımlılığı Psikolojik destek yoksunluğu

FEV_1 : Zorlu ekspirasyonun 1. Saniyesinde atılan volüm, FVC: Maksimal inspirasyondan sonra yapılan maksimal ekspirasyonla çıkartılan volüm

Kısaca Kalp naklinin son dönem KY tedavisindeki büyük başarısına rağmen donör sayısındaki yetersizlik VAD geliştirilmesine sebep olmuştur. Yılda 100,000'den fazla tıbbi tedaviye dirençli AHA/ACC basamak D kalp yetmezliği hastasının VAD ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir. 4 yılda bu hastaların yarısından fazlası kaybedilmekte ve bu hastalar akut KY nedeniyle hastaneye başvuruyorsa bu mortalite oranına sadece 1 yılda ulaşılmaktadır.⁽¹⁰³ⁱ¹⁰⁴⁾

Cihazların Gelişimi

VAD hastanın ihtiyacına göre LV, RV veya her ikisini birden (bi-ventriküler) destekleyebilmektedir. Sık uygulama alanı bulunan cihazlara göz atıldığında LV desteğinde “inflow” kanül sol atriyum veya LV apeksine yerleştirilmekte iken, outflow kanül ise genellikle asandan aorta yerleştirilmektedir. RV desteğinde ise inflow kanülünün implantasyon bölgesi sıklıkla sağ atriyum, outflow ise pulmoner arterdir. VAD pompanın vücudun içinde veya dışında yerelmesine göre intrakorporeal ve parakorporeal olarak ikiye ayrılırlar. İlk nesil cihazlar elektriksel enerjiyle veya hava kullanılarak (pnömotik) volüm yerdeğiştirmesi prensibiyle hareket eden ve pulsatil akım sağlayan HeartMate XVE (Thoratec), Novacor (WorldHeart) gibi intrakorporeal (vücut içerisinde yerleşen) veya Excor (Berlin Heart) ve Thoratec gibi parakorporeal (vücut dışında yerleşen) tipteki pompalardır. İkinci nesilde ise HeartMate II (Thoratec), Jarvik 2000 (Jarvik Heart) ve Micromed DeBakey'nin (Micromed) örneklerini oluşturduğu devamlı akım oluşturan aksiyel akım pompaları geliştirilmiştir. İkinci nesil cihazların akım prensiplerine bakıldığında; LV (inflow) ve aorta (outflow) arasındaki basınç farkının en düşük olduğu sistol esnasında akım artmakta, bu basınç farkının yüksek olduğu diastolde ise akım azalmaktadır. Pompa akımının devamlı karakterine rağmen bir miktar pulsatilete korunabilmektedir. Heart Ware HVAD (Heart Ware), Duraheart (Terrumo Heart), Levacor (WorldHeart) ve InCor'un (Berlin Heart) örneklerini oluşturduğu manyetik veya hidrodinamik prensiple çalışan, devamlı akım sağlayan ve çevre elemanlarında modifikasyonuyla önceki nesillerde görülen durabilite problemini aşma iddiası taşıyan üçüncü nesil destek cihazlarıyla ilgili gün geçtikçe daha çok tecrübe elde edilmektedir.

Destek Cihazlarının Potansiyel Faydaları

VAD ventrikülü boşaltır, doluş basıncını düzeltir ve sistemik debiyi yükseltir. İkincil faydaları ise dolaşımdaki nörohormonal ve sitokin seviyelerini normalize etmesi, LV hipertrofisinde gerileme, ventriküler “remodeling”’in geri dönmesi, miyokardiyal β -adrenerjik cevapsızlığın, kalsiyum kanallarının fosforilasyonunun (riyanodin reseptörleri) ve kalsiyum siklüsünde gen kodlayan proteinlerin ekspresyonunun normalizasyonudur. Tüm bu iyi yöndeki değişimlere rağmen cihazdan ayrılma ve tam iyileşme oranları (bridge to recovery-iyileşmeye köprü) istenilen oranlara ulaşmamıştır. Hemodinamik iyileşme sıklıkla geçici son organ hasarını geri çevirebilmekle birlikte özellikle kronik olgularda tam iyileşme oldukça az gözlenmektedir.⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾

Klinik Uygulama ve Endikasyonlar

Ventrikül destek cihazlarının başlıca klinik uygulama alanları iyileşmeye köprüleme (bridge to recovery), transplantasyona köprüleme (bridge to transplant) ve kalıcı tedavidir (bridge to decision). (Tablo 4) Bu kategoriler aynı hastada bazen iç içe geçebilir ve implantasyon esnasındaki endikasyon zamanla bir diğerine kayabilir.⁽⁴⁸⁾

Tablo 12: Mekanik Dolaşım Desteğinin (MDD) çeşitli kullanım amaçları

Karara Köprü (Bridge to decision: BTD)	MDD’nin, ilaca dirençli akut dolaşım kollapsında olan ve tam bir değerlendirme tamamlanıp ek tedavi seçenekleri değerlendirilinceye kadar hızla ölme riski olan hastalarda kullanımı
Adaylığa Köprü (Bridge to candidacy: BTC)	MDD’nin, transplantasyona elverişli olmayan bir hastayı transplantasyona uygun hale getirmek için uç organ işlevlerinin iyileştirmek amacıyla kullanımı
Transplantasyona Köprü (Bridge to Transplantation: BTT)	MDD’nin, ölüm riski yüksek olan hastaları donör organ bulunana kadar hayatta tutmak amacıyla kullanımı
İyileşmeye köprü (Bridge to recovery: BTR)	MDD’nin, hastayı kardiyak işlevleri MDD’yi çıkarmaya yetecek kadar iyileşinceye dek hayatta tutmak amacıyla kullanımı
Kalıcı Tedavi (Bridge to Decision: BDT)	MDD’nin transplantasyona elverişli olmayan ve son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda transplantasyona alternatif olarak uzun dönem kullanımı

VAD desteği için kontrendikasyonlar; geçirilmiş ve etkisi devam eden ciddi strok, cihaz kullanımını engelleyecek nörolojik defisit, eşlik eden terminal durum (örneğin, metastatik kanser, siroz), 5 cm'den büyük abdominal aort anevrizması, aktif sistemik enfeksiyon veya enfeksiyon için major kronik risk, fiks portal hipertansiyon, ciddi kronik akciğer hastalığı (örn. Fev1 <1 litre), kalıcı renal veya hepatik yetmezliğe gidiş, çoklu organ yetmezliği, antikoagulasiona intolerans, heparin ilişkili trombositopeni, ciddi psikiyatrik hastalık, sosyal desteğin olmaması ve gebeliktir.⁽⁴⁹⁾ Son zamanlarda irreverzibl pulmoner hipertansiyonu bulunan bazı olguların aslında gerçekten irreverzibl olmadıkları ve sol destek cihazıyla uzun sürede geri dönüşümün mümkün olduğuyla ilgili güçlü deliller mevcuttur.⁽⁵⁰⁾ Bu durum bu hastalara kalp transplantasyonu olanağını sunmaktadır.

Birçok son dönem KY olgusu birkaç ataktan sonra inotrop bağımlı hale gelir. İşte bu evrede son organ hasarını beklemeden cihaz takılması yüksek sayılarda uygulama yapan merkezlerin ortak fikridir. INTERMACS veri bankası tarafından oluşturulan sınıflama hastalara mekanik destek verilme zamanlaması için yol göstermektedir. (Tablo 6) Park ve arkadaşları 2000 öncesi ve sonrası VAD sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada sağkalım, böbrek yetmezliği, cihaza bağlı enfeksiyonda yakın zaman lehine ciddi avantaj tespit etmiştir. Bu da hasta ve postoperatif bakımdaki ilerlemeler, artan tecrübe özellikle cihazlardaki modifikasyonlara bağlanmış ve daha agresif cihaz implantasyonu gerekliliğini desteklemiştir.⁽⁵³⁾

Tablo 13: INTERMACS sınıflaması

Evre	Tanımlama	Zamanlama (VAD)
1	Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar	Birkaç saat
2	Artan miktarda inotrop ihtiyacı olan hastalar	Birkaç gün
3	İnotrop ihtiyacı olan stabil hastalar	Birkaç hafta
4	Sık sık dekompanzasyon yaşayan hastalar	Birkaç hafta ya da ay
5	Egzersiz intoleransı olan hastalar	Daha ilerde
6	Hafif egzersizi tolere edebilen hastalar	Daha ilerde
7	Ağır egzersizi tolere edemeyen hastalar	Destek ihtiyacı yok

INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

Total Yapay Kalp

Kalp nakline benzer şekilde ventrikül ve kapakların ekzizyonunu takiben implante edilen ve kalbin yerini alan cihazlardır. Kalıcı tedavi için henüz onayı bulunmamaktadır. Kalp transplantasyonuna göre cerrahisinin zorluk derecesi oldukça yüksektir. Endikasyonlar açısından yaygın ve taze miyokard enfarktüsü, geniş post-enfarktüs ventriküler septal defekt, rezeke edilemeyen tümör, RV yetmezliğinin ön planda olduğu biventriküler yetmezlik ve daha önce uygulanmış aort mekanik kapak replasmanı durumunda TAH implantasyonu Bi-VAD'a göre daha sık uygulanmaktadır. TAH genellikle daha güçlü yapıda bir cihazdır ve daha yüksek debi sağladığı düşünülmektedir. Bu da kötü organ fonksiyonu olan olgularda avantajlı bir durum oluşturmaktadır.

SynCardia CardioWest Total Artificial Heart (TAH; SynCardia Systems Inc., Tucson, Ariz) Biventriküler yetmezlikli olgularda transplantasyona köprü için FDA onayı mevcuttur. Kalıcı tedavi için de onay beklemektedir. Jarvik-7 ve Symbion'un devamı olan Cardiowest pnömotik pompalı pulsatil akım sağlayan biventriküler bir cihazdır. Ortotopik kalp nakline benzer şekilde kalp eksize edilerek implantasyon uygulanır. Poliüretan yapıda iç yapısı ve Medtronic-Hall mekanik kapaklar içerir. 70 ml strok volüm ile dakikada 10 lt'nin üzerinde debi sağlayabilir. Cihazın implantasyonu için uygun genişlikte toraks gereklidir. 1.7 metrekare altında alanı ve anteroposterior çapı 10cm'den küçük olgularda uygun değildir. Sistemik antikoagulan tedavi gerektirir. İki adet pnömotik pompayı idare eden bağlantı yeni geliştirilen ve mobilizasyona olanak sağlayan mobil konsola gider. Eski büyük konsoldan sonra geliştirilen bu konsol şu an sadece Avrupa'da kullanımdadır. Copeland ve arkadaşları transplantasyona köprü amaçlı kullanımda %79 başarı elde etmiştir.⁽⁶⁸⁾

AbioCor Implantable Replacement Heart (Abiomed Cardiovascular Inc., Danvers, Mass) kalıcı tedavi için geliştirilmiş cihazdır. Enerji transferi transkutanöz gerçekleştirilir. Cardiowest gibi kalp atriyumlar kalacak şekilde eksize edildikten sonra implante edilir. Kapakların üstüde dahil olmak üzere poliüretan yapıdaki pompa 60 mL strok volüm ile 8 litre debi sağlar. Pompa sentrifugal yapıdadır. Sistemik antikoagulasyon gerektirir. 2001'de klinik çalışma onayı almıştır.⁽⁶⁹⁾

Cihazların Kalp Nakline Etkisi

VAD özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyonu bulunan olgularda pulmoner arter basıncını düşürerek kalp nakli sonrası RV disfonksiyonu riskini azaltmaktadır. Hemodinamisi bozuk olgularda önce destek cihazıyla stabilizasyon sağlandıktan sonra yapılan kalp transplantasyonunun daha başarılı olduğu görünmektedir. Ancak kanın yabancı yüzeylerle teması bazı immün etkiler ortaya çıkarmaktadır. Itescu ve John bazı spesifik immün etkiler bildirmiştir.⁽¹¹⁰⁾ Bu olgularda uygulanan transplantasyonda rejeksiyon riski artmaktadır.⁽⁸⁶⁾ Plazmaferez, immünglobulin ve siklofosfamid tedavisinin bu immün etkileri azaltacağı ve rejeksiyon ihtimalini azaltacağı belirtilmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 2007 ile Temmuz 2011 arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda son dönem KY tanısı ile başvuran ve kalp nakli yapılan 74 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Bu olguların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma öncesinde Ege Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Elli dördü (% 72,97) erkek olan olguların yaş ortalaması $38,92 \pm 15,92$ bulunmuştur. Hastaların çoğunluğunun (n=53, %71,62) tanısı dilate kardiyomiyopati, geri kalanı ise iskemik kardiyomiyopati idi. Hastalardan sadece birinde (% 1,35) diyabetes mellitus ve hipertansiyon mevcuttu. Kırk dört (% 59,45) hasta daha önce açık kalp operasyonu geçirmişti.

Yirmi sekiz (% 37,83) hasta transplantasyon öncesi ventrikül destek cihazı ile, 26 hasta (%35,15) inotrop desteği ve 2 hasta (%2,70) İABP desteği ile kalp nakli operasyonuna alınmıştır. Adrenalin infüzyon dozu en az 6 saat boyunca, 0,5 mcg/kg/dk ve üzerindeki hastalar, inotrop desteği alan hastalar olarak tanımlanmıştır.

Hastaların preoperatif demografik verileri ve ekokardiyografik ölçümleri tablo 7 ve 8'de özetlenmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, ek hastalıkları, preoperatif hemodinamik verileri, biyokimyasal değerleri, postoperatif dönemde gelişen cerrahi ve medikal komplikasyonlar ve rejeksiyon sıklığı ve donör özelliklerinin 30 günlük ve 1 yıllık mortaliteye etkisi araştırılmıştır.

Tablo 14: Demografik veriler

	İlk 30 günde ex n=10	1. yılda ex n=17	Total n=74
Yaş	36,60 $\pm$ 17,80	41,76 $\pm$ 15,46	38,92 $\pm$ 15,92
Cinsiyet (Erkek)	8/10	11/17	54/74
Tanı (DKMP)	8/10	13/17	53/74
Reoperasyon	7/10	10/17	44/74
Preop VAD	3/10	5/17	28/74
Preop inotrop	8/10	9/17	26/74

Tablo 14’te incelenen preoperatif ve postoperatif değişkenler .

Tablo 15: Preoperatif EKO ölçümleri

	İlk 30 günde ex		İlk 1 yılda ex		Total	
	Mean	Median	Mean	Median	Mean	Median
mPAP	30,22	30,00	31,53	30,00	31,93	31,00
TPG	11,13	8,50	10,21	8,00	9,87	9,00

Opere edilen 74 olgunun hepsinde biatriyal teknik kullanılmıştır. Ortalama CPB süresi 108,75 ve donör kalbinin ortalama kardiyak iskemi süresi 196.33 (105±300) bulunmuştur. Postoperatif erken dönemde 30 günlük mortaliteyle ilişkili renal disfonksiyon olan ve alıcı ve donörün inotrop desteğinde olan 8 hastanın dördü , revizyon gerektiren kanaması olan yedi hastanın ikisi, 1 yıllık mortalitede ise renal disfonksiyonu ve inotrop desteği olan 13 hastanın altısı, karaciğer disfonksiyonu olan 17 hastanın dördü kayıp edildi . TABLO 16 da 30 gün mortalite üzerinde etki eden (univariant) renal disfonksiyon, inotrop,revizyon kanama faktörleri ve tablo 19 de 1 yıllık mortalitede etki eden renal disfonksiyon, inotrop,revizyon,karaciğer disfonksiyonu gösterilmiş.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksek analizler E.Ü. Tıp Fak. Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalında IBM SPSS 19 istatistik paket programında gerçekleştirilmiştir.

Kategorik verilerin analizinde Ki-Kare ya da Fisher Tam Olasılık Testleri kullanılırken nümerik verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız İki Grup için t-Testi kullanılmıştır. Ayrıca, nümerik değişkenlere kesim noktası (cut-off) belirlemek amacıyla ROC Analizi uygulanmıştır.

Tekli analizlerde kalp nakil sonrası sağ kalımı etkileyen faktörler 30 günlük ve 1 yıllık mortalite için önemli bulunan değişkenler kullanılarak Forward Stepwise yöntemine göre Çoklu Lojistik Regresyon Analizi yapılmıştır. Tüm hipotez testleri 0.05 önem seviyesinde uygulanmıştır (yani $p<0.05$ önemli kabul edilmiştir).

BULGULAR

Eşlik eden hastalıklar (DM, HT, hiperlipidemi, SVH, PAH), preoperatif ekokardiyografi ölçümleri (MPAP >35, TPG >13 ve TPG>15), preoperatif laboratuvar değerleri (hemotokrit ,lokosit, SGOT , SGPT, sodyum, albümin), hastanın indüksiyon alıp almaması, nitrik oksit inhalasyon ihtiyacı, postoperatif inotrop sayısı, erken hematokit, trombosit, SGPT, bilirubin, kreatinin, sodyum, idame immünsupresif çeşidi, rejeksiyon sayısı, 48h üstü uzamış entübasyon ihtiyacı, Solunum yetmezliği , RVfailure, nörolojik olay Nakil sonrası sağ kalımı etkileyen 30 günlük ve 1 yıllık mortalitede ilişkisi tespit edilemedi. Hastaların donör(p:0,003), preop inotrop(p:0,003),preop kreatin (1,5 mg/dl altı) (p: 0,007), postop inotrop(p:0,067), kanama nedeni revizyon(p:0,046), 30 günlük mortalite üzerinde anlamlı (Tablo 18), ancak postop adrenalin (>0,5 mcg/kg/dk)(p: 0,067), İABP (P:0,090), renal yetmezlik(p: 0,067),48 saat geçen entubasyon (p:0,094) yakın anlamlı olarak saptandı.

Tablo 16: 30 günlük mortalite üzerine etkili faktörler (univariate)

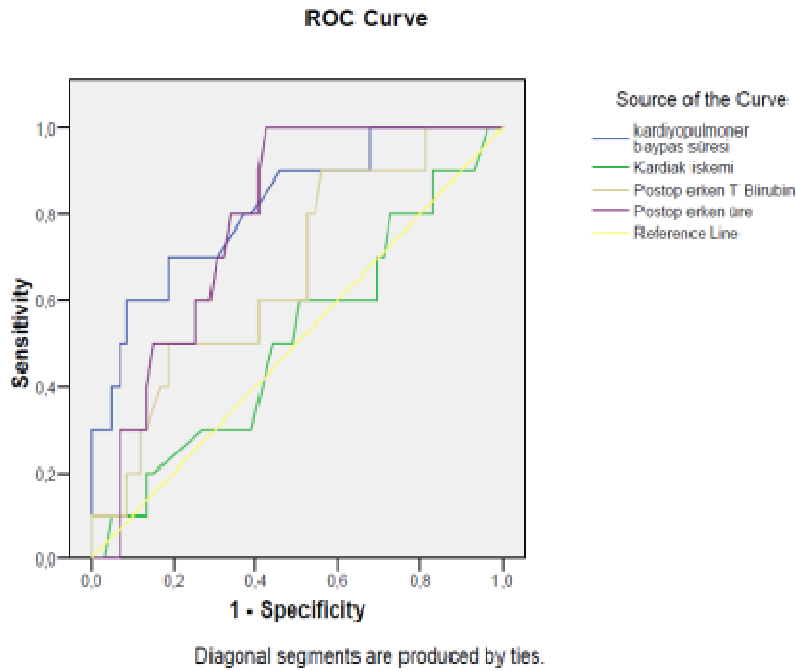
		<i>30 günlük mortalite(-)</i>	<i>30 günlük mortalite(+)</i>	<i>P</i>
Donör inotrop	-	46 /%95,8	2 /%4,2	0,003
	+	18 /%69,2	8 /%30,8	
Preop Kreatinin (1,5mg/dL)	-	63/ %90	7/ %10	0,007
	+	1/ %25	3/ %75	
Preop inotrop	-	46/ %95,8	2/ %4,2	0,003
	+	18/ %69,2	8/ 30,8	
Kanama nedeni revizyon	-	43 / %89,6	5 / %10,4	0,046
	+	1/ %33,3	2/ %66,7	

Tekli analizler sonucu anlamlı istatistik veren değişkenler ile çoklu lojistik regresyon testi uygulandığında: Preop inotrop ,preop kre >1,5,donör inotrop anlamlı değişkenler olarak görülmüştür (Tablo 17).

Tablo 17: Multipl Lojistik Regresyon-30 günlük mortalite

	P	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı
Preop inotrop	0,006	10,222	1,978 / 52,830
Preop kre >1,5	0,007	27,000	2,464 / 295,874
Donör inotrop	0,006	10,222	1,978 / 52,830

Tablo 18: Kardiyopulmoner baypas süresi için ROC eğrisi



CPB için eşik değeri araştırılmıştır.

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s)	Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity
kardiyopulmoner baypas süresi	99,00	1,000	,729
	100,50	1,000	,678
	101,50	,900	,678
	103,00	,900	,644
	104,50	,900	,627
	106,00	,900	,559
	108,50	,900	,542
	112,00	,900	,475
	114,50	,900	,458
	115,50	,800	,390
	118,00	,800	,373
	121,00	,700	,305
	122,50	,700	,271
	124,00	,700	,254
	126,50	,700	,220
	128,50	,700	,203
	129,50	,700	,186
	132,50	,600	,186
	136,50	,600	,169
	139,00	,600	,153
	142,50	,600	,136
	147,50	,600	,119
	151,50	,600	,085
	154,00	,500	,085
	155,50	,500	,068
	158,00	,400	,068
	165,00	,400	,051
	182,50	,300	,051
	200,00	,300	,034
	246,00	,300	,017
	288,50	,300	,000
	330,50	,200	,000
	493,00	,100	,000
	616,00	,000	,000

The test result variable(s): kardiyopulmoner bypas süresi, Kardiyak iskemi, Postop erken T Blirubin, Postop erken üre has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.

Tablo 19: 1 yıllık mortaliteyle ilişkili faktörler (univariate)

		<i>1 yıllık mortalite(-)</i>	<i>1 yıllık mortalite(+)</i>	<i>P</i>
Preop kreatinin (<1,5 mg/dL)	-	56 /%80,0	14 /%20,	0,036
	+	1 /%25,0	3 /%75,0	
Postop SGPT	-	53 /%80,3	13 /%19,7	0,047
	+	3 /%42,9	4 /%57,1	
Postop adrenalin (>0,5mcg/kg/dk)	-	34 /%82,9	7 /%17,1	0,029
	+	6 /%50,0	6 /%50,0	
Postop erken kre (>1,5 mg/dL)	-	33 /%84,6	6 /%15,4	0,016
	+	7 /%50,0	7 /%50,0	

Tekli analizler sonucu 1 yıllık mortalite ile ilişkili faktörler ile anlamlı istatistik veren değişkenler ile çoklu lojistik regresyon testi uygulandığında preop kre >1,5,CPB >130 dk en anlamlı değişkenler olarak görülmüştür.(Tablo 20)

Tablo 20: 1 yıllık mortalite ile ilişkili faktörler (multivariate)

	P	Odds Ratio	%95 Güven Aralığı
Preop kre >1,5	0,028	15,172	1,337 / 172,135
CPB >130 dk	0,013	4,764	1,385 / 16,373

Alıcının ve vericinin inotrop desteğinde olması (sırasıyla p:0,003 ve p: 0,003), preoperatif renal disfonksiyon (p: 0,007) ve revizyon gerektiren kanama (p:0,046) 30 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. 1 yıllık mortaliteyle ilişkili faktörler ise preoperatif renal disfonksiyon (p:0,036), erken dönemde karaciğer disfonksiyonu (p:0,047), postoperatif adrenalini (0,5mc/kg/dk üstü) içeren yüksek doz inotrop gereksinimi (p:0,029), postoperatif renal yetmezliktir (p:0,029).

TARTIŞMA

Dünyada Kalp nakil sonrası sağ kalımı etkileyen en önemli nedenleri sağ kalp yetmezliği, kardiyak allogreft vaskülopati gelişimidir; yine de; akut rejeksiyon geç dönemde bile önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. McGiffin ve ark.⁽⁶⁾ bir çalışmasında ilk yıllarda (1981-86) transplantasyon sonrası ilk yıl sırasında rejeksiyondan ölümlerin daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Yeni immünosüpresif rejimleri bu oranları azaltmaktadır. Gallo ve ark.⁽⁷⁾ nakil sonrası uzun dönem sağ kalanlarda en sık ölüm nedeninin kardiyak allogreft vaskülopatisi olduğunu bildirmişlerdir Bizim çalışmada 1 yıllık mortalitede rejekt 2, kardiyak allogreft vaskülopatisi olan 1 hastada mevcuttu.

Birçok merkez tarafından yüksek doz inotrop ihtiyacı bir kontrendikasyon olarak kabul edilirken, Loma Linda Üniversitesi tarafından yapılan yeni bir çalışmada diğer merkezler tarafından verici kalitesi neden gösterilerek reddedilen vericilerle yapılan nakil sonuçlarının daha kötü olmadığı bulunmuştur .Bizim çalışmada alıcının ve vericinin inotrop desteğinde olması (sırasıyla p:0,003 ve p: 0,003) anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmuştur.

Kronik Renal Disfonksiyon Cyclosporine uzun süre kullanılan hastalarda geri Dönüşümsüz progresif böbrek yetersizliğine neden olabilir. ISHLT verilerine göre 10 yılda nakil hastalarının klinik Gelişim 73 %40'ında kreatinin düzeyi 2.5 mg/dL'nin üzerine çıkmakta, diyaliz veya renal nakil ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmada 30 günlük mortaliteyle preoperatif renal disfonksiyon (p: 0,007), 1 yıllık mortaliteyle ise preoperatif renal disfonksiyon (p:0,036) olarak anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmuştur.

Kalp nakli, sadece operasyondan fayda görecekt kadar kötü durumda olan, ancak; çoktan organ yetmezlikleri gelişmiş, operasyondan sağ çıkamayacak kadar kötü duruma da gelmemiş hastalara önerileceğinden, medikal değerlendirme hayati öneme sahiptir⁽⁸⁷⁾ . Hastalar nakil için listeye alındığında oldukça hastadır ve nakil bekleme listesindeki ölüm oranı, özellikle KKH olup mekanik ventilatör, ECMO veya diyaliz gibi artmış destek ihtiyacı olanlarda, yüksektir.^(88,89) Medikal değerlendirmenin diğeri renal ve gastrointestinal sistemleri içeren incelemelerdir. Bizim çalışmada 1 yıllık mortalitede postop erken kreatin (p:0,016), diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği (p:0,029) ve postop SGPT (p:0,047) olarak anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada uzamış CPB için eşik değerar aşırılmıştır ± 130 değerinde ve operasyon sonrası ilk 24 saatte 1000cc'den fazla kanama (p 0,046) ile RV yetmezliği arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmuştur.

SONUÇ

Günümüzde halen mevcut olan ve çözümlenmeyi bekleyen en büyük problemler donör yetersizliği(nakil için beklerken hastaların %20-40'ı kaybedilmektedir), spesifik ve non-toksik immünoşüpresyonun mevcut olmaması ve geç olarak greftteki koroner arterlerin aterosklerozu nedeniyle gelişen allogreft yetmezliğidir^(61,66). Gittikçe artan kalp nakli aktivitesi hesaplanan ihtiyacın çok altındadır.

Sonuç olarak, uygun alıcı ve verici seçimi, ameliyat sürecindeki uygun teknik, ameliyat sonrası dönemde uygun bakım kalp transplantasyonu sonuçlarında anlamlı iyileşmeler sağlamak ve bu tedavi şeklinin popülaritesini sürdürmesine neden olmaktadır. Operasyon sonrası erken mortalite(ilk 30 güne ait) nedenleri incelendiğinde anlamlı risk faktörleri Alıcının ve vericinin inotrop desteğinde olması (sırasıyla p:0,003 ve p: 0,003), preoperatif renal disfonksiyon (p: 0,007) ve revizyon gerektiren kanama (p:0,046) 30 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. 1 yıllık mortaliteyle ilişkili faktörler ise preoperatif renal disfonksiyon (p:0,036), erken dönemde karaciğer disfonksiyonu (p:0,047), postoperatif adrenalini (0,5mc/kg/dk üstü) içeren yüksek doz inotrop gereksinimi (p:0,029), postoperatif renal yetmezliktir (p:0,029) Ancak; pulmoner vazodilatörler, inotropik tedaviler ve/veya MDD'lerin kronik kullanımı pulmoner vasküler rezistansı düşürebilmekte ve bazı hastalar kalp nakli şansı bulabilmektedir, bu nedenle; bu sınır değerler artık kati değildir

Bu çalışma sonucunda belirlenen faktörler retrospektif olarak tespit edilmiş olup RV yetmezliğine etki eden faktörleri daha net belirlemek için çok merkezli prospektif bir çalışmanın yapılması gerekliliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. ABC of heart failure. History and epidemiology. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. BMJ. 2000; 320(7226): 39-42.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail. 2008;10(10):933-89.
3. Fonseca C, Morais H, Mota T, Matias F, Costa C, Gouveia-Oliveira A, Ceia F; EPICA Investigators. The diagnosis of heart failure in primary care: value of symptoms and signs. Eur J Heart Fail. 2004;6(6):795-800, 821-2.
4. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. Circulation. 2007;115(12):1563-70.
5. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Circulation. 2006;113(24):2851-60.
6. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009 14;119(14):1977-2016.
7. Steiner J, Guglin M. BNP or NTproBNP? A clinician's perspective. Int J Cardiol. 2008;129(1):5-14.

8. Zoghi M, Cavuşoğlu Y, Yilmaz MB, Nalbantgil S, Eren M, Mebazaa A. Practical approach to acute heart failure with algorithms. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009 Dec;9(6):436-46
9. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(11):1193-202.
10. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? *Eur J Heart Fail.* 2007;9(2):136-43.
11. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail.* 2007;13(7):569-76.
12. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Komajda M. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J.* 2004;25(14):1214-20.
13. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994:253-256.
14. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail.* 2000;6(4):306-13.
15. Villacastín J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, García- Espinosa A. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(8):768-82.
16. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Friões F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail.* 2000;6(4):306-13.

17. Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett Z, Manisty C, Sutton R, Mayet J, Francis DP. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart*. 2007;93(4):476-82.
18. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *J Med*. 2004;116(6):363.
19. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003;108(7):833.
20. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361–371.
21. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 997–1003.
22. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 970–975.
23. Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 699–703.
24. Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Creager MA. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:65–72.
25. Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989; 24: 311–316.

26. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the MIRACLE study group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853
27. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-2868
28. Abraham Wt. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation(MIRACLE). *J Card Fail* 2000; 6: 369-380
29. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 346-352
30. Kleikamp G, Posival H, Minami K, El-Banayosy A, Körfer R: Ischemic Cardiomyopathy-revascularisation versus transplantation. *European Journal of CTS Suppl.*(1997) S1-S4.
31. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Eleventh official report-1994. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1994; 13(4): 561-70.
32. Swanson J, Çobanoğlu A: Donor selection and management for cardiac transplantation. In Hosenpud JD, Çobanoğlu A, Norman DJ, Starr A.(Eds) *Cardiac Transplantation. A Manual for Health Care Professionals*. New York: Springer-Verlag, 1991: 85-93.
33. Copeland JG: Cardiac transplantation. *Curr. Probl. Surg.* 1988; 25(9): 607-72.
34. Kirk AKB, Richans D, Dark JH: *A Manual of Cardiopulmonary Transplantation*. London: Hodder and Stoughton, 1993: 1-38.
35. Hillis LD, Lange RA, Winniford MD, Page RL: Cardiac transplantation. In Hillis LD, Lange RA, Winniford MD, Page R (Eds) *Manual of Clinical Problems in Cardiology*. 5th Edition. Boston: Little, Brown and Company, 1995: 544-52.

36. Gradet G, Scott JP, Graham TR, Smyth E, Solis E, Wallwork J: Heart and Heart-Lung Transplantation. In Kay PH (Ed) Techniques in Extracorporeal Circulation. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd., 1992: 299-308.
37. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG: Primary cardiomyopathy and cardiac transplantation. In Kirklin JW, Barratt-Boyes BG (Eds) Cardiac Surgery. 2nd Edition. New York; Churchill Livingstone, 1993: 1655-82.
38. Thompson ME: Recipient selection and assessment: Indications for transplantation. In Wallwork J (Ed) Heart and Heart-Lung Transplantation. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1989 : 87-99.
39. Pantely GA: Recipient selection for cardiac transplantation. In Hosenpud JD, Çobanoğlu A, Norman DJ, Starr A, (Eds) Cardiac Transplantation. A Manual for Health Care Professionals. New York. Springer-Verlag, 1991: 71-84.
40. Unger F: The artificial heart as a complement to transplantation. In Unger F(Ed) Assisted Circulation 3. Berlin. Springer-Verlag, 1989: 423-24.
41. Cabrol C, Pavie GA, Mestiri BT et al: Heart transplantation- Current experience at La Pitie Hospital, Paris. In Unger F(Ed) Assisted Circulation 3. Berlin. Springer-Verlag, 1989: 467-74.
42. Costanzo MR: Selection and treatment of candidates for heart transplantation. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1996; 8(2): 113-25.
43. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al: Cardiac transplantation: Recipient selection, donor procurement and medical follow-up. Circulation. 1992; 86(3):1061-79.
44. Darby JM, Powner DJ, Stein KL, Grenvik A: Management of organ donor. In Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (Eds) Intensive Care Medicine. 2nd Edition. Boston. Little Brown and Company, 1991: 1655-68.
45. Felice KJ, Schwartz WJ, Drachman DA: Evaluating the patient with altered consciousness in the intensive care unit. In Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP

- (Eds) Intensive Care Medicine. 2nd Edition. Boston. Little Brown and Company, 1991 : 1548-49.
46. Baldwin JC: Cardiac transplantation. In Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS (Eds) Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 5th Edition. London. Prentice-Hall International Inc., 1991: 1615-22.
 47. Banner NR, Khaghani A, Fitzgerald M, Mitchell AG, Radley-Smith R, Yacoub MH: The expanding role of cardiac transplantation. In Unger F (Ed) Assisted Circulation 3. Berlin. Springer-Verlag, 1989 : 448-67.
 48. Arabia FA, Copeland JG, Larson DG, Smith RG, Cleavinger MR: 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.
 49. Iconoglu TB, Emery RW, Copeland JG: Donor operation-Myocardial protection: Current and future practice. In Wallwork J (Ed) Heart and Heart-Lung Transplantation. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1989: 107-117.
 50. Hakim MG, Gill SS: Heart transplantation : operative techniques and postoperative management. J. La. State. Med. Soc. 1993; 145(5):233-40.
 - 51.. McCarthy PM, Savage RM, Fraser CD, Vargo R, James KB, Goormastic M, *et al.* Hemodynamic and physiologic changes during support with an implantable left ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109:409-17.
 52. Klotz S, Barbone A, Reiken S, Holmes JW, Naka Y, Oz MC. *et al.* Left ventricular assist device support normalizes left and right ventricular betaadrenergic pathway properties. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 668-76.
 53. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N *et al.* Heart disease and stroke statistics: 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: 25-146.
 54. Allen LA, Rogers JG, Warnica JW, Disalvo TG, Tasissa G, Binanay C, *et al.* High mortality without eSCAPE: the registry of heart failure patients receiving pulmonary

- Alba AC, Rao V, Ross HJ, Jensen AS, Sander K, Gustafsson F, et al. Impact of fixed pulmonary hypertension on post-heart transplant outcomes in bridge-to-transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2010 Jul 8. [Epub ahead of print]
55. Mancini, D. & Burkhoff, D. Mechanical device based methods of managing and treating heart failure *Circulation* 2005; 112:438–48.
 56. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Rosemblit N, et al. PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000; 101:365–376.
 57. McCarthy PM, Savage RM, Fraser CD, Vargo R, James KB, Goormastic M, et al. Hemodynamic and physiologic changes during support with an implantable left ventricular assist device. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 109:409–17.
 58. Klotz S, Barbone A, Reiken S, Holmes JW, Naka Y, Oz MC. et al. Left ventricular assist device support normalizes left and right ventricular betaadrenergic pathway properties. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 668–76.
 59. Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, Burton NA, Tector A, Levin H et al. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Ann. Surg.* 1995; 222, 327–338.
 60. Itescu S, John R: Interactions between the recipient immune system and the left ventricular assist device surface: immunological and clinical implications. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 58.
 61. John R, Lietz K, Schuster M, Naka Y, Rao V, Mancini DM, et al: Immunologic sensitization in recipients of left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:578.
 62. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP: The registry of the international society for heart and lung transplantation: Eleventh official report-1994. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1994; 13(4): 561-70.

63. Swanson J, Çobanoğlu A: Donor selection and management for cardiac transplantation. In Hosenpud JD, Çobanoğlu A, Norman DJ, Starr A.(Eds) Cardiac Transplantation. A Manual for Health Care Professionals. New York: Springer-Verlag, 1991: 85-93.
64. Copeland JG: Cardiac transplantation. Curr. Probl. Surg. 1988; 25(9): 607-72.
65. Kirk AKB, Richans D, Dark JH: A Manual of Cardiopulmonary Transplantation. London: Hodder and Stoughton, 1993: 1-38.
66. Hillis LD, Lange RA, Winniford MD, Page RL: Cardiac transplantation. In Hillis LD, Lange RA, Winniford MD, Page R (Eds) Manual of Clinical Problems in Cardiology. 5th Edition. Boston: Little, Brown and Company, 1995: 544-52.
67. Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y, Jayaraman T, Burkhoff D, Rosemblyt N, *et al.* PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000; 101:365–376.