



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**KALP TRANSPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA AKUT REJEKSİYON TANISINDA
ENDOMİYOKARDİYAL BİYOPSİ SONUÇLARI
İLE PLAZMA pro-BNP VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür AKKAYA

Antalya, 2011



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**KALP TRANSPLANTASYONU YAPILAN
HASTALARDA AKUT REJEKSİYON TANISINDA
ENDOMİYOKARDİYAL BİYOPSİ SONUÇLARI
İLE PLAZMA pro-BNP VE BİYOKİMYASAL
PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür AKKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ömer BAYEZİD

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2011

TEŐEKKÖR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalındaki ihtisas eğitimin süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri olan sayın hocalarım Prof.Dr. Ömer BAYEZİD, Prof.Dr. Atalay METE, Prof.Dr. Cengiz TÖRKAY ve Prof.Dr. İlhan GÖLBAŞI, Yrd.Doç.Dr. Ozan ERBASAN'a,

Rotasyon eğitiminde bulunduğu Göğüs Cerrahisi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Kardiyoloji Anabilim Dallarındaki tüm saygıdeğer hocalarıma,

Bu dönem süresince birlikte çalıştığım, birbirimize destek olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma ve servis çalışanlarımıza,

Son olarak, yaşamım boyunca benden desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller ve Resimler Dizini	iv
Çizelgeler Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Transplantasyonu	3
2.2. Komplikasyonlara Genel Bakış	4
2.2.1. Erken dönemde mortalite	4
2.2.1.1. Erken greft yetmezliği	5
2.2.1.2. Rejeksiyona bağlı ölüm ve risk faktörleri	6
2.2.1.3. Enfeksiyona bağlı ölüm ve risk faktörleri	7
2.2.2. Geç dönem mortalite	9
2.3. Kalp Transplantasyonu ve Rejeksiyon	9
2.3.1. Rejeksiyon Tipleri	10
2.3.1.1. Antikor ilişkili rejeksiyon	10
2.3.1.2. Akut rejeksiyon	11
2.3.1.3. Kardiak allogreft vaskülopati	11
2.4. Akut Rejeksiyon	12
2.4.1. Akut rejeksiyon tanısı	13
2.4.1.1. Endomiyokardiyal biyopsi	14
2.4.1.2. Ekokardiyografik değerlendirme	15
2.4.1.3. Elektrokardiyografik değerlendirme	18
2.4.1.4. Sitoimmünolojik değerlendirme	19
2.4.1.5. Serum troponinin ölçümü	20
2.4.1.6. Antimiyosin antikorları	20
2.4.1.7. Nükleer manyetik rezonans yöntemi ile görüntüleme	20
2.4.1.8. Radyonüklid yöntemler	20

2.5. Brain Natriüretik Peptid (BNP)	21
2.5.1. Natriüretik peptid sistemi	21
2.5.2. BNP'nin moleküler yapısı	22
2.5.3. BNP sekresyonu	23
2.5.4. BNP'nin fizyolojik etkileri	25
2.5.5. BNP'nin normal değerleri ve ölçüm sistemleri	25
2.5.6. BNP ile kardiyak patolojiler arasındaki ilişki	26
2.5.6.1. Konjestif kalp yetmezliği	26
2.5.6.2. Kalp transplantasyonu	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Çalışma Grubu	29
3.2. Metod	29
3.3. İstatistiksel Analizler	31
4. BULGULAR	32
4.1. Klinik ve Demografik Veriler	32
4.2. Endomiyokardiyal Biyopsi Bulguları	35
4.3. Noninvaziv Tetkikler	36
4.3.1. Ekokardiyografi bulguları	36
4.3.2. Elektrokardiyografi	38
4.3.3. Biyokimyasal bulgular	38
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	49
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	52

KISALTMALAR DİZİNİ

Ag	Antijen
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
BMI	Vücut kitle indeksi;
BNP	Brain Natriüretik Peptid
CIM	Sitoimmünolojik monitörizasyon
CMV	Sitomegalo virüs
CRP	C-reaktif protein
CTRD	Cardiac Transplantation Research Database
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
EMB	Endomiyokardiyal biyopsi
HLA	İnsan lökosit antijeni
HT	Hipertansiyon
Ig	Immunglobulin
IMEG	Intramiyokardiyal Electrogram
ISHLT	International Society for Heart and Lung Transplantation
KAV	Kronik allogreft vaskülopati
KT	Kalp Transplantasyonu
MMF	Mikofenolat Mofetil
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PAB	Pulmoner arter basıncı
Pg	Pikogram
PRA	Panel reaktif antikor
SV	Sol ventrikül

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Allogreft vaskulopatinin anjiyografik tiplendirmesi	12
2.2. Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı	22
2.3. Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu	24
4.1. Hastaların yaşa göre dağılımı	33
4.2. Hastaların cinsiyet açısından dağılımı	33
4.3. Kalsinörin İnhibitörlerine göre rejeksiyon durumu	34
4.4. Hasta sayısına göre rejeksiyon evrelemesi	35
4.5. Rejeksiyon derecelerine göre hastaların EF durumu	37
4.6. Rejeksiyon seviyesine göre BNP değerleri	39
 <u>Resim</u>	
4.1. Rejeksiyon tiplerinin histolojik görünümleri	36

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kardiyak transplantasyon ölüm nedenleri	5
2.2. Enfeksiyon ölümleri için risk faktörleri	8
2.3. Rejeksiyon tanısında kullanılan yöntemler	13
2.4. EMB örnekleri ile, rejeksiyon tanısını koymada kullanılan gözden geçirilmiş ISHLT evreleme sistemi	15
4.1. Hastaların demografik özellikleri	32
4.2. Kan gruplarının gruplara göre dağılımı	34
4.3. Hastaların EKO bulguları ve EKO skorlaması	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği mortalite ve morbiditesi yüksek hastanın yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Medikal tedavi ve son yıllarda geliştirilen destek cihazlara rağmen prognozu halen kötüdür. Kalp yetmezlikli hastaların her yıl %10'unda klinik, son dönem kalp yetmezliğine ilerler. Kalp transplantasyonu bu grup hastalarda hayatta kalma oranının artırmasının yanı sıra hastanın yaşam kalitesini arttıran en etkin tedavi yöntemidir (1).

Transplantasyon sonrası önemli mortalite ve morbidite nedenleri; rejeksiyon, enfeksiyon, allogreft vaskülopati, immünsüpresif ilaçlara bağlı böbrek yetmezliği ve malignitelerdir (2). Günümüzde kalp transplantasyonu yapılan merkezlerin çoğunda bir aylık yaşam oranı %95 bir yıllık %85 ve on yıllık %50-60 oranındadır. RSHLT 2010 verilerinde 1982-2008 arasında kalp nakli yapılmış 80.038 hastada ortalama yarı ömür 10 yıldan fazladır (1). Akut rejeksiyon atağı ilk bir yıl içerisinde hastaların %40'ında bir kez, %23'ünde ise birden fazla görülmektedir ve çoğu zaman asemptomatiktir (3). İmmünsüpresif tedavideki gelişmelere rağmen, transplantasyondan sonra izlenen ölümlerin %25'inden akut rejeksiyon sorumludur. Günümüzde, rejeksiyon tanısında en güvenilir yöntem, endomiyokardiyal biyopsidir (EMB) (4). İnvazif olması ve nadir de olsa komplikasyonların izlenmesi, bu yöntemin, pratik kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle daha ucuz, basit ve tekrarlanabilirliği yüksek olan noninvazif yöntemlere ilgi artmıştır. Bu metodların içerisinde en yaygın kullanım alanı bulan yöntemler sitoimmünolojik monitörizasyon (CIM), ekokardiyografik takip ve EKG'dir (5).

Brain Natriüretik Peptid (BNP), ventriküllerin miyokard hücrelerinde sentez edilen hormon yapısında bir peptiddir (6). BNP, ventrikul fonksiyonundaki değişikliklere hassas ve aynı zamanda bu değişikliklerin spesifik belirleyicisidir. Asemptomatik sol ventrikül yetmezliği için BNP örnek görüntüleme testidir. Natriüretik peptidlerin miyokardiyal "preload" ve "afterloadu" düşürdüğü, ventrikül fonksiyonlarını geliştirdiği, koroner arterleri genişlettiği ve egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiye azalttığı, miyokardiyal infarktüs sonrası miyokardiyal "remodelling" üzerine koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (7). Miyokardiyal kaynaklı peptidlerin endokrin bir fonksiyonla natriürezis sağladığı ve kardiyak

fonksiyonlar üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle ventrikül kasından salgılanan BNP'nin bu etkisi kanıtlanmıştır.

B-natriuretik peptitler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenip, prohormon olarak salgılandıktan sonra biyolojik olarak aktif hormon (BNP) ve inaktif N-terminal kısmı içeren NT-proBNP olarak ayrılmaktadırlar. BNP ile kıyaslandığı zaman NT-proBNP'nin yarı ömrünün daha uzun olduğu ve kan örneğinin özelliklerinden daha az etkilendiği bilinmektedir (8).

Rejeksiyonların erken tanınması organ kaybının önlenmesi için çok önemlidir. Rejeksiyonların yüksek oranda asemptomatik seyretmesi erken tanıyı güçleştirmektedir. Yapılmış  alışmalar, histopatolojik hücre nekrozundan önce BNP'nin seviyelerinin yükseldiğini göstermiştir. Tedavi gerektiren tüm rejeksiyon olgularında $BNP \geq 400$ pg/mL üzerinde olduğu bildirilmiştir (9). Bu nedenle BNP biyopsinin yorumlanmasının ve girişiminin zor olduğu olgularda rejeksiyonun göstergesi olarak kullanılabileceği ortaya atılmış bir düşüncedir. Rejeksiyonun erken safhalarından itibaren değerleri yükseldiği için erken tanı ve tedavide faydalıdır (10).

Bu çalışmada, kalp transplantasyonu yaptığımız hastaların endomiyokardiyal biyopsi incelemeleri ile proBNP seviyelerinin rejeksiyon açısından koreleasyon gösterip göstermediğini ve proBNP'nin tarama amacıyla kullanılabilirliğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Transplantasyonu

Kalp transplantasyonu, Barnard'ın gerçekleştirdiği ilk kalp transplantasyonundan sonra ilgi odağı haline gelmişse de, olumsuz erken dönem sonuçları nedeni ile çoğu merkez tarafından kısa sürede terk edilen bir yöntem haline dönüştü. Bunu takip eden ilk yıllarda kalp transplantasyonu sadece küçük birkaç grup tarafından sürdürülmekteydi. 1967-1973 yılları arasında hayatta kalım ilk yıl için %30, iki yıl için ise %20 olarak bildirilmekteydi. Ancak yetersiz immunsüpresyona rağmen, birkaç merkezin (Stanford, Cape Town, Paris LaPitie Hastanesi) tekrarlayan başarıları ile 1970'lerde bir yıllık hayatta kalım %60'lar seviyesine ulaştı. Siklosporinin klinik kullanıma girmesiyle birlikte kalp transplantasyonunun prognozu dramatik olarak iyileşti (11).

Siklosporin döneminden önce kalp transplantasyon yapılan hastaların 1/3 tekrarlayan erken enfeksiyonlar veya rejeksiyonlar ile savaşıyor ve genelde düşük bir hayat kalitesi ile aylar boyunca hayatta kalabiliyorlar, sadece diğer 2/3 uzun dönem iyi bir yaşam sürdürebiliyorlardı. Siklosporinin klinik kullanıma girmesinden sonra erken hayatta kalım eğrilerindeki olumlu gelişmeler görüldü. 1980'lerde ise siklosporinin yanı sıra azotiopürin ve prednizolonun immunosupresyon tedavisinde kullanımı ile hayatta kalım oranlarında artış daha belirgin hale geldi ve bu üçlü tedavi modalitesi standart immunosupresyon tedavisi olarak kabul edildi. Şüphesiz ki siklosporinin hayatta kalım oranını yükseltmesindeki başarısında diğer faktörler (endomiokardiyal biyopsinin 1973 yılında rejeksiyon tanısında kullanılmaya başlaması) de rol oynadılar (12).

1990'lar boyunca kalp transplantasyon, tecrübeli merkezlerde benzer klinik sonuçlar ile gelişmiş ve olgunlaşmış bir tedavi seçeneği olarak kabul gördü. Geniş bilgi havuzları kullanılarak yapılan bazı çalışmalarda, donör ve alıcıya ait preoperatif ve perioperatif faktörlerin kalp transplantasyon sonrası uzun dönem hayatta kalım ile korele olduğu bulundu (13). Bu tecrübeler ışığında son on yılda kalp transplantasyonu bekleme süreleri uzarken, acil bekleme döneminden transplantasyona giden verici oranları da yükseldi. Uzun iskemik süre geçirmiş ve inotrop desteği almış donör kalplerin kullanımı arttı (14). Amerika Birleşik

Devletleri’nde “Cardiac Transplantation Research Database (CTRD)” tecrübesi 40’tan fazla deneyimli merkez tarafından elde edilen sonuçlar neticesinde oluşturuldu (17). Bu değişikliklerle birlikte çoğu merkezde bir-yıllık hayatta kalım oranları yükseldi (15, 16).

2.2. Komplikasyonlara Genel Bakış

Kalp transplantasyonunun başarısı, erken-orta-uzun dönem hayatta kalım sonuçları ve yaşam kalitesi ile birlikte değerlendirilir. Son 25 yıldaki gelişmeler kalp transplantasyonunu takip eden ilk üç ay içerisinde görülen komplikasyonların (erken greft yetmezliği, enfeksiyon, rejeksiyon) neden olabileceği mortaliteyi dramatik olarak düşürmüştür de, kalp transplantasyonunun erken başarısının esas belirleyicisi ilk bir yıllık hayatta kalım oranıdır. Büyük çoğunlukla ilk yıl hayatta kalım başarısı ile kliniklerin sürdürdükleri kalp transplantasyon programları değerlendirilmiştir. Ölümün nedenleri, ilk bir yıl ile karşılaştırıldığında takip eden yıllarda farklılıklar gösterir. Örnek olarak erken greft yetersizliği, rejeksiyon ve enfeksiyon ilk yıl içindeki ölüm nedenlerinin %60’ını oluştururken, takip eden yıllarda bu oran %25’e düşmektedir. Bu üç neden yerine allogreft vaskülopatisi ve malign hastalıklar ön plana geçerler (ilk yıl içinde %10 iken, sonraki yıllarda %50). Bu nedenle ölüm nedenleri ve yol açan risk faktörleri ilk yıl ve takip eden dönem olarak irdelenmelidir (18). Pekçok tekli veya çoklu merkezli çalışma ölümün prediktif faktörlerini incelemiş olsa da, şimdiye kadar yapılan en kapsamlı çalışma 1990-1999 yılları arasındaki 10 yıllık dönemi kapsayan ve 7283 kalp transplantasyonunun incelendiği çok merkezli CTRD analizidir (17).

2.2.1. Erken dönemde mortalite

Günümüzde bir aylık, üç aylık ve bir yıllık hayatta kalım oranları, 1990-1999 yılları arasındaki 10 yıllık dönemi kapsayan ve 7283 kalp naklinin incelendiği çok merkezli CTRD çalışmasında bildirilmiştir (17). Ölüm riski, kalp transplantasyonunu takip eden erken dönemde en yüksektir ve takiben hızla azalarak ilk yılın sonlarına doğru sabit değerlere ulaşır. Geç dönem mortalite riski zamanla yavaşça yükselerek yedinci yıl sonuna doğru belirginleşir. İlk yıl içindeki major risk faktörleri Çizelge 2.1’de listelenmiştir. Uzamış iskemik zaman, ileri yaşlı

donör ve ventilatör destekteki alıcının oluşturduğu olumsuz sonuçlar iyi bilinmektedir (19,20).

Çizelge 2.1. Kardiyak transplantasyon ölüm nedenleri.

Mortalite	< 1 yıl		1-3 yıl		3-5 yıl		5-10 yıl		Toplam	
Nedenleri	N	%*	N	%	N	%	N	%	N	%
Erken greft yetmezliği	241	23	0	0	0	0	0	0	241	13
Enfeksiyon	257	24	40	12	11	6	17	9	325	18
Rejeksiyon	175	17	49	14	15	8	5	3	227	13
Allogreft koroner arter hastalığı	52	5	78	22	58	29	52	27	240	13
Malignite	27	3	49	14	49	25	63	33	188	11
Diğer	302	29	133	38	66	33	56	29	557	31
Toplam	1054	100	349	100	199	100	193	100	1795	100
Bilinmeyen	42		31		9		17		99	
Toplam	1096		380		208		210		1894	

2.2.1.1. Erken greft yetmezliği

Transplantasyon sonrası ilk üç aydaki ölümlerin en önemli nedeni erken greft yetmezliğidir. On yıllık CTRD tecrübesinde akut greft yetmezliğinin mortalitesi %2.7 olarak gösterilmiştir. Erken greft yetmezliğini belirlemede donör seçimi ve miyokardiyal prezervasyonun yöntemleri önemlidir (17).

Erken greft yetmezliğinin risk faktörleri şüphesiz ki donöre (azalmış miyokardiyal rezerv) ve resipiyente (yeni transplante edilen kalbe karşı stress) ait durumlarla ilgilidir. Bu risk faktörlerinin pek çoğu birbiriyle ilintilidir. Pekçok çalışma da erken greft yetmezliğinin göstergesi olarak uzamış donör iskemik zamanı gösterilmiştir. Young ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada uzamış iskemik zamanın hastane mortalitesi için risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir. Kardiyak prezervasyon için uzamış iskemik zaman riski 5 saatten sonra belirgin olur (13). Bu durum uzun mesafe organ temininde veya alıcının kompleks reoperasyonlar

nedeniyle istemeden oluşabilir. Yüksek dozlarda inotrop desteği, baskılanmış miyokardiyal fonksiyon veya azalmış periferik vasküler rezistans (bu durumda yüksek doz inotropik destek subendokardiyal iskemiye ve potansiyel nekroza neden olabilir) erken greft yetmezliğinin göstergesi olabilir. Young ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada; 20 µg/kg/dk dozlardan yüksek alınan inotrop desteği (dopamin veya dobutamin), ek ajanlar olsun veya olmasın akut kalp yetmezliği ve erken mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.

Donör kalpte sistolik fonksiyonların baskılanmış olması ve azalmış rezervler, muhtemel subendokardiyal iskeminin veya infarktın göstergesidir. Tüm bunlar beyin ölümü sonrası gerçekleşen katekolamin fırtınasına ikincil olarak gelişir. Ekokardiyografik duvar hareket anomalileri bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (20). Başlangıçtaki hafif veya orta düzey sol ventrikül depresyonu kalbin kullanılmasına kontrendikasyon oluşturmaz. Pratikte, dopamin veya dobutamin desteğinde orta düzeyde yükselmeler veya donör ciddi derecede hipertansifse donör ard yükünün azaltılması sıklıkla ventrikül sistolik fonksiyonlarını normale döndürür. Başlangıç ejeksiyon fraksiyonu (EF) %40'ın üstünde, inotropik dozları orta düzeyde, dolum basınçları normal seviyelerde olan kalplerin klinik kullanımında implantasyon sonrası iyi kardiyak fonksiyonlar elde edilir. Yine de, artan donör yaşı ve uzamış iskemik süre mevcudiyetinde donör ekokardiyografisinde duvar hareket bozukluklarının etkisi, erken greft yetersizliği için önemli birer belirteçtir. Donör yaşının ileri olması ile miyokardiyal rezervlerde genel azalmayla ters orantılıdır (donör yaşında artma myokardiyal rezervde azalmaya yol açar) ve diğer risk faktörlerinin zararlı etkilerini kuvvetlendirir (20,21).

2.2.1.2. Rejeksiyona bağlı ölüm ve risk faktörleri

Donör seçimi öncesi ve sırasında uygulanan immunosupressif tedaviler ile hiper akut ve akut rejeksiyon gibi fatal komplikasyon çok nadir olarak görülebilir. Oysaki, akut hücrel rejeksiyon erken mortalitenin %20'sinde görülen esas nedendir (20). Rejeksiyondan ölüm ilk ay içinde en fazladır ve takip eden aylarda bu risk giderek azalır. Fatal rejeksiyon riski hiçbir zaman kaybolmaz, ancak ilk yıl sonrasında görülmesi olağan değildir. Genç yaş daha kuvvetli bir immün yanıt

oluşturabilirken, zenci ırkında HLA antijenlerinde daha fazla değişkenlik vardır ve bu nedenle risk onlarda daha yüksektir (22).

Yüksek preoperatif pulmoner arter sistolik basınç gradiyenti [pulmoner arter sistolik basıncı – pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP)]; yüksek PCWP, reaktif pulmoner arter hipertansiyonu ve sağ ventriküler yetmezliği ile seyreden kalp transplantasyonu rejeksiyona bağlı ölümlerde risk artırıcı nedenlerdir (23). Benzer şekilde ileri donör yaşı, kardiyak rezervin azalmasına neden olduğundan hemodinamik yetersizlik ile rejeksiyona neden olabilir.

Sitomegalovirus (CMV) varlığı tekrarlayan rejeksiyonlar için risk faktörü olarak verilmiştir ve bu analiz CMV uyumsuzluğunun (CMV negatif alıcı ve CMV pozitif donör) rejeksiyon ölümü için bir risk olduğunu gösterir (24). Yüksek derecelerde HLA uyumsuzluğu da hafifçe fatal rejeksiyon riskini artırır (25). De Mattos ve ark. (26), iki DR uyumsuzluğunun (0 ve 1 uyumsuzluğa göre) 1 yıl hayatta kalım için gösterge olduğunu tanımlamışlardır. Panel reaktif antikor (PRA) yüzdesi bazı çalışmalarda rejeksiyon ölümü için risk faktörü olarak gösterilmese de, PRA'nın artmış seviyeleri Lavee ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmada transplantasyon sonrası akut veya kronik rejeksiyondan ölüm için bir gösterge olarak tanımlanmıştır. Renal transplantasyon için de benzer bulgular saptanmıştır (28). Belki de en ilginç fatal rejeksiyonun, CTRD çalışmasının 10 yılı süresince progresif olarak azalmasıdır (17). Bu rejeksiyona bağlı ölümlerin azalması immünsupresif tedavi şekillerindeki gelişmeler ve son 10 yılda olan tedavi şekillerine bağlıdır.

2.2.1.3. İnfeksiyona bağlı ölüm ve risk faktörleri

Günümüzde kalp nakli sonrası ilk bir ay içerisindeki ölümlerin %10-15'i infeksiyon nedeniyle olur ve aynı şekilde ilk yıl içerisindeki ölümlerin de en önde gelen nedenlerindendir (20). Son on yılda fatal infeksiyon insidansında bir azalma mevcuttur (29,30). Fatal infeksiyonlar için risk faktörleri Çizelge 2.2'de verilmiştir. İnfeksiyona karşı azalmış direnç, genel rezervleri az, kritik hastalar, komplike postoperatif seyir ve cerrahi riskli durumlar enfeksiyonu artıran risk faktörleri olarak ön plana çıkarlar. Donör risk faktörleri de, daha düşük donör kalbi rezervine ve postoperatif deprese kalp fonksiyonlarına neden olacağından önemlidir. Benzer risk faktörleri çok-merkezli başka çalışmalarda da saptanmıştır. Smart ve ark.'nın

(31) yaptığı çalışmada mantar infeksiyonlarında mortalite %23 ile en yüksek bulunmuş, bunu protozoal, bakteriyel ve viral infeksiyonlar takip etmiştir. Çoklu-merkezli CTRD çalışmasında CMV infeksiyonları için major risk faktörü transplantasyonu takip eden ilk ayda herhangi tipte yüksek sayıda infeksiyon geçirilmesidir (32).

Donör ve alıcı risk faktörlerinin olumsuz etkileri, özellikle pretransplant ventilatör desteği gerektiren donör, uzamış iskemik zaman ile yaşlı donör vericiden kalp alan düşkün yaşlı hastalarda daha belirgindir. Beklenen infeksiyon nedeniyle oluşabilecek yüksek mortalite durumlarında transplantasyon yapılması konusunda tartışmalar vardır. Transplantasyon öncesi uzamış entübasyon, santral kateterizasyon ve intravenöz hatlar nedeniyle oluşan bakteriyel kolonizasyonlar bu tip hastalarda fatal bakteriyel pnömonilerin ve bakteriyemilerin sık görülmesine neden olur.

Çizelge 2.2. İnfeksiyon ölümleri için risk faktörleri.

RİSK FAKTÖRÜ	ERKEN FAZ		SABİT FAZ	
	Relatif risk	p	Relatif risk	p
ALICI				
İleri yaş	1.46	< 0.001		
Obezite	5.67	0.0003		
Kaşeksi	7.51	0.0008		
Diyabet			1.99	0.03
Pulmoner hastalık	1.73	0.02		
Sigara kullanımı			1.81	0.04
Listelenirken düşük kreatin klirensi	1.56	0.0004		
Transplantasyonda yüksek kreatinin	1.61	0.0001		
Ortalama sağ atriyum basıncı	1.42	0.02		
Önceki sternotomi	1.53	0.002		
Ventilatör	2.37	0.008		
İntra-aortik balon pompası	1.58	0.03		
VAD, 14 gün veya daha az	3.32	0.0008		
VERİCİ				
İleri Yaş	1.29	< 0.001		
Hepatit C pozitif			5.14	0.02
Uzamış iskemik zaman	1.88	< 0.001		

2.2.2. Geç dönem mortalite

Kalp transplantasyonunun uzun dönem etkileri incelendiğinde geç dönem ölüm nedenleri ve bunlar için risk faktörleri önem kazanır. Spesifik nedenlerle ölüm, transplantasyonu takip eden yıllara göre değişkenlik gösterir. Erken greft yetmezliği, rejeksiyon ve enfeksiyon ilk yıl içindeki ölümlerin başını çekerken, takip eden yıllarda allogreft vaskülopatisi, malignansiler ve bilinmeyen nedenler geç dönem kayıpların başlıca nedenlerini oluşturur. İlk beş yılın sonunda mortalitenin %50'den fazlası malignansiler veya allogreft koroner arter hastalığı nedeniyle olur.

Transplantasyon sırasında ileri yaş, geç dönem mortalite için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (33). Transplantasyon öncesi insülin bağımlı diyabet, geç dönem için olumsuz bir etkidir. İlk yılın sonundaki azalmış ejeksiyon fraksiyonu, kronik allogreft disfonksiyonu kanıtı olarak gösterilerek transplantasyon sonrası geç dönemde kötü bir sonucu predikte eder. Bu sonuç özellikle hemodinamik bozulma ile seyreden tekrarlayan rejeksiyon ataklarında, humoral ve hücrel rejeksiyonlar sonucunda telafuz edilir (34). Mills ve ark. (35), sol ventrikül fonksiyonlarını baskılayan bir rejeksiyon atağının ve inotropik ajan kullanım ihtiyacının orta dönem sonuçları olumsuz etkilediğini ve takip eden 12 ay içerisinde %40 mortaliteye neden olduğunu göstermişlerdir. Takip eden mortalitede diğer risk faktörleri endomiyokardiyal biyopside vaskülit saptanması ve transplantasyon sonrası sirküle olan anti-HLA antikorlarının gösterilmesidir (36,37).

2.3. Kalp Transplantasyonu ve Rejeksiyon

Rejeksiyon, donör organa karşı, birçok immün mekanizmanın aktivasyonu ile meydana gelmektedir. İmmünsüpresif tedavi rejimlerindeki gelişmelere rağmen, transplantasyondan sonra ilk yıl içerisinde meydana gelen ölümlerin %17-30'undan rejeksiyon sorumlu tutulmaktadır (38). Transplantasyondan sonraki ilk 3 ay içinde daha sık da görülse (hastaların %80'i), akut rejeksiyon, transplantasyon sonrası her yıl görülebilmektedir (39). 1980'li yılların başlarında, kalp transplantasyonu yapılan hastaların %70-85'inde ilk 6 ayda akut rejeksiyon gözlenmekte idi. Son yıllarda ise, kalp transplantasyonundan sonraki ilk 6 ayda rapor edilen akut rejeksiyon oranı %40-70'dir (40). ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation= Uluslararası Kalp ve Akciğer Transplantasyonu Derneği) 2009 yılı verilerine göre,

transplantasyondan sonra ilk 30 gündeki ölümlerin %6.4'ünden, 1.yıl sonundaki ölümlerin ise %12.2'sinden akut rejeksiyon sorumludur (41).

Kardiak allograft rejeksiyonda gördüğümüz histopatolojik değişiklikler; transplante edilmiş kalbin içindeki immunolojik sürecin yansıması veya göstergesidir. Kalp içindeki potansiyel hedef hücreler, miyositler ve koroner endotel hücreleridir (42).

Tipik olarak transplant rejeksiyonu T hücreleri ile ilişkilidir. Konağın lenfositleri, interstisyel kapillerlerden migrasyon yoluyla donör kalbine ulaşır. Lenfositler yakın bir şekilde birbirleriyle reaksiyon verir. Rejeksiyonun erken döneminde multifokaldır ve myokard boyunca yaygın şekilde dağınık lenfositlerin küçük perikapiller birikimleri izlenir. Duquesnoy ve ark., Klas II Ag'lere karşı lenfosit infiltrasyonlarının daha fokal, Klas I Ag'lerine karşı olan lenfositlerin ise daha difüz olduğunu gözlemişlerdir (42).

Eğer immunosupresyon yeterli değil ise, infiltratın myokarddaki odaklarının sıklığında ve lenfositik reaksiyonun yoğunluğunda ilerleme eğilimi vardır. Kapillerlerden lenfosit migrasyonuna ek olarak aynı zamanda interstisyel ödem ile kapillerlerden sıvı çıkışı söz konusudur. Myozit hasarı rölatif olarak geç kanıttır. Myozit nekrozunun tanımlanması, rejeksiyon düzeyinin tanısında temel bulgudur (41,42).

2.3.1. Rejeksiyon tipleri

Kalp transplantasyonunda izlenen rejeksiyonlar diğer solid organ rejeksiyonları gibi humoral ve selüler şekilde olabilir (50). Rejeksiyon sınıflaması;

- I) Antikor ilişkili rejeksiyon
- II) Akut rejeksiyon
- III) Kardiak Allograft Vaskülopati = Kronik rejeksiyon şeklinde olmaktadır.

2.3.1.1. Antikor ilişkili rejeksiyon

Eski terminolojide hiperakut rejeksiyon, vasküler rejeksiyon, mikrovasküler rejeksiyon veya humoral rejeksiyon olarak kullanılan lezyonlar yeni terminolojide antikor ilişkili rejeksiyon olarak tanımlanmaktadır (50). Alıcının sirkülasyonunda, grefte karşı önceden oluşan antikorlar bu reaksiyonu oluşturur (51). Transplantasyonu izleyen dakikalar ve saatler içinde oluşur. Risk faktörleri gebelik,

önceki transplantasyon, kan transfüzyonları, OKT3 (CD3=Orthoclone) tedavisine duyarlılık, flowmetri testinde pozitif B hücrelerinin varlığı ve yüksek panel reaktif antikorlardır (52).

Histolojik tanı kriterleri: Kapiller endotelyal şişme, kapillerlerde makrofajlar, nötrofiller, interstisyel ödem ve/veya hemoraji ve damarlarda fibrin birikimidir. Frozen kesitte, immunfloresan olarak IgG, IgM ve/veya IgA pozitif kompleman birikimi, C3d, C4d ve/veya C1q, immunhistokimyasal olarak kapillerlerde makrofajların CD68 pozitifliği saptanır.

2.3.1.2. Akut rejeksiyon

Akut rejeksiyon hem selüler hem humoral cevabı içerir. Transplantasyondan birkaç gün sonra veya nadiren aylar sonra oluşan akut rejeksiyonda selüler ve humoral cevaplar şu şekildedir:

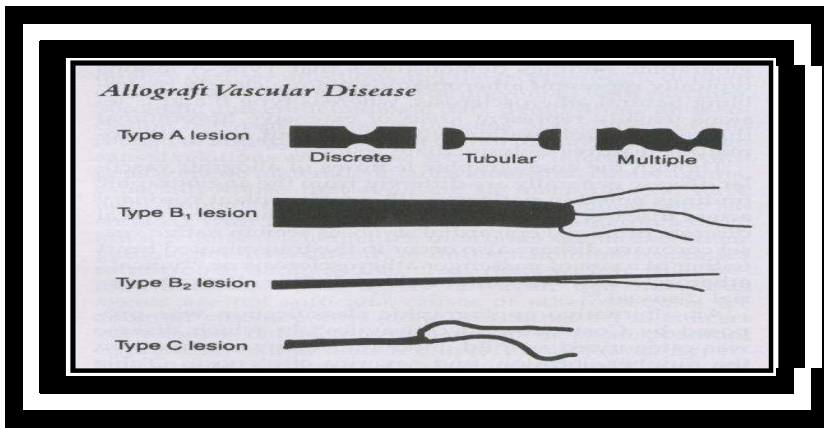
- a) Selüler hasar; interstisyel mononükleer infiltrat, küçük, büyük ve transforme lenfositler, OKT-4 pozitif T helper hücreler ve OKT 5/8 pozitif prekiller T hücreler.
- b) Humoral hasar; fibrin, kompleman ve immunglobulinlerin birikimi ile vaskulit.

Akut rejeksiyon hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılır (42). Bu konuda 1987 yılında Billingham tarafından ilk olmak üzere, Hannover, Texas, ACC ve 1990 yılında ISHLT tarafından yapılan, daha sonra 2001 yılında Banff Allograft Pathology Group patoloğları, kalp cerrahları ve kardiyologları tarafından revize edilen sınıflamalar yapılmıştır (50).

2.3.1.3. Kardiak allogreft vaskülopati (Kronik rejeksiyon)

Kalp transplantasyonunda uzun dönem başarılı sonuçları zorlayan problem kardiak allogreft vaskülopati (KAV) gelişimidir. Aynı zamanda greft koroner arter hastalığı ya da greft ateroskleroz ve kronik rejeksiyon olarak da bilinir. ISHLT'nin serilerinde erişkinlerde posttransplant 9,5 yılda KAV gelişmeme oranı sadece %47'dir. Vaskülopati epikardial ve intramural koroner arterleri içerir. Kolleteral damar oluşumları yoktur. Proliferatif intimal lezyonlar 100 mikrondan büyük çaplı damarlarda izlenir. Endomyokardial biyopsi bu damarları göstermediğinden sınırlı değere sahiptir. KAV'ın klasik bulgusu luminal stenozlu difüz konsantrik

daralmadır (Şekil 2.1). Eğer transplant öncesi donör kalpte aterosklerotik plaklar varsa lezyonların morfolojisi ekzantrik ateromatöz plaklar olup KAV'dan ayırt edilemez. Kronik rejeksiyonda lezyon; koroner arterler boyunca difüz intimal fibrozis olmasına ve aterosklerozisdeki gibi fokal olmamasına rağmen, koroner arterlerdeki değişiklikler, aterosklerozdan ayırt edilmeyebilir. Ayrıca vasküler duvarlarda, vaskülite benzer şekilde lenfositler, plazma hücreleri, mononükleer hücreler ve eozinofillerle elastik laminaların parçalandığı izlenir (53). Kronik rejeksiyonda interstisyel alanda da plazma hücreleri, mononükleer hücreler ve eozinofiller saptanabilir.



Şekil 2.1. Allogreft vaskulopatinin anjiografik tiplendirmesi.

2.4. Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon en sık transplantasyondan sonraki ilk üç ayda görülmesine rağmen sonraki yıllar içinde herhangi bir zamanda da gelişebilir. Akut rejeksiyon atakları başlangıçta asemptomatik olup ancak rutin olarak yapılan endomiyokardiyal biyopsiler ile kesin olarak tespit edilmektedir (3).

Akut rejeksiyonda semptomlar genel olarak üç kategoride değerlendirilir (43):

1. Nonspesifik semptomlar: halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, ateş, iştahsızlık.
2. Kardiyak irritasyon semptomları: sinüs taşikardisi, perikardiyal sürtünme sesi, yeni başlayan atriyal flutter veya fibrilasyon, ekokardiyografide yeni veya artmış perikardiyal sıvı saptanması.
3. Düşük debi semptomları: yorgunluk, çarpıntı, solunum sıkıntısı, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, juguler venöz distansiyon, gallop ritmi, hepatomegali, periferik ödem, hipotansiyon.

Akut rejeksiyon gelişimde risk faktörleri arasında Human Lökosit Antijen-DR (HLA-DR) uygunsuzluğu, kadın cinsiyet, genç yaş, genç ve kadın donör kalbi, reaktif antikor panel sonucunun %10'dan fazla olması, CMV enfeksiyonu ve anti-HLA antikorlarının bulunması sayılabilir (40).

2.4.1. Akut rejeksiyon tanısı

Akut rejeksiyon tanısını koymak için kullanılan testlerin, ideal bir test olması için bazı özellikleri taşıyor olması gerekmektedir. Gerektiğinde tekrarlanabilmesi, yüksek özgüllükte ve duyarlılıkta olması, rejeksiyon tedavisine yanıtı tespit edebilmesi, düşük maliyetli olması ve rejeksiyon ile enfeksiyonu ayırt edebilmesi bu özelliklerden bazılarıdır (44). ISHLT kardiyak rejeksiyon evreleme sistemine göre, endomiyokardiyal biyopsi (EMB) örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi, rejeksiyonun izlenmesinde standart yöntem olmuştur (12). Fakat, invaziv bir yöntem oluşu, ve uygulamasının zor oluşu nedeni ile son yıllarda, endomiyokardiyal biyopsiye alternatif yöntemler aranmıştır. Bu arayışlar neticesinde geline ortak kanı şudur: Rejeksiyon tanısında, invaziv veya non-invaziv kusursuz bir test yoktur. Bu nedenle, transplantasyonu sonraki farklı aşamalarda, rejeksiyonun saptanması ve hastaların takip ve tedavisi için çeşitli tetkiklerin akıllıca kombine edilmesi gerekir (45). Çizelge 2.3'de akut rejeksiyon tanısında kullanılan yöntemlerin maliyet, özgüllük ve duyarlılıkları gösterilmiştir.

Çizelge 2.3. Rejeksiyon tanısında kullanılan yöntemler.

Yöntem	Gecikme	Tekrarlanabilirlik	Maliyet	Rejeksiyon göstergesi	Duyarlılık	Özgüllük
Anamnez	Yok	Evet	+	Dispne, kilo artışı, huzursuzluk	+	+
Fizik muayene	Yok	Evet	+	Aritmi, S3, ral, JVD, ödem	+	+
EKG	Yok	Evet	+	Atrial aritmiler, düşük voltaj	+	+
Pacemaker	Telemetri	Her gece	+++	Voltaj ↓ >%7	+++	+++
Ekokardiografi	30 dk	Evet	+++	İzovolumetrik relaksasyon zamanı ↓, fraksiyonel kısalma ↓	+++	+++
Biyopsi	24 saat	Haftada bir defa	+++	Hücre infiltrasyonu, hemoraji	+++	+++
Miyosin tarama	1 saat	3 ayda 1 defa	+++	Kardiyo-toraksik indeks >1.6	+++	+++
MRI	1 saat	Haftada 1 defa	+++	Ödeme bağlı sinyal	+++	+++
İmmunolojik izleme	4 saat	Evet	+++	CD4/CD8 ↑, HLA-DR+/CD14 ↑, IL2 ↑	+++	+++

*JVD: juguler venöz dolgunluk.

2.4.1.1. Endomiyokardiyal biyopsi (EMB)

İlk kullanılmaya başladığı tarih olan 1973 yılından günümüze, EMB, akut rejeksiyon tanısını koymada altın standart metod olarak kabul edilmektedir (46,47). Endomiyokardiyal biyopsi, bir biyotom aracılığı ile vena jugularis interna, sağ subklavian veya sağ femoral ven yoluyla sağ ventrikül septal duvarına ulaşılarak yapılır. Tekniğin başarısız olma nedenlerinin başında, yetersiz materyal alınması gelmektedir. Her biyopside, en az 3 parça doku örneği alınmalı ve her bir örnek en az %50 miyokard dokusu içermelidir. Bu yöntemle, %98 duyarlılıkla rejeksiyon tanısı koyulabilmektedir (38). Endomiyokardiyal biyopsilerin ne sıklıkla yapılacağı konusunda tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Transplantasyon sonrası ilk 3 aylık dönemde, ikinci, dördüncü, sekizinci ve on ikinci haftalarda, sonrasında ise altıncı ve on ikinci ayda yenilenen biyopsiler ile rejeksiyon taraması kabul edilmiş yöntemdir. İlk yıldan sonra ise, yılda bir kere, koroner anjiyografi ile kombine olarak yapılan EMB taramaları rutin olarak akut rejeksiyon tanısında kullanılmaktadır (43). Rejeksiyon saptanması durumunda ise tedaviden sonraki birinci ve ikinci haftalarda tekrar EMB kontrolü yapılmaktadır. Rutin ve sık olarak yapılan EMB örneklemeleri ile, eğer varsa, rejeksiyon erken safhalarda tanınabilmekte, ve minimal miyokardiyal hasar ile atlanması sağlanabilmektedir (48,49).

Endomiyokardiyal biyopsi, vena jugularis interna, sağ subklavian veya sağ femoral ven yoluyla sağ ventriküle ulaşılarak yapılır. Biyopsi forsepsi olarak kullanılan biyotomun ucu floroskopi eşliğinde sağ atriyumun alt bölümüne kadar lateralden ilerletilir, 90 derece rotasyon ile triküspit kapaktan geçirilerek sağ ventrikül apeksine yönlendirilir. Biyotomun ucu biyopsi için seçilen bölgeye yerleştirilir ve 1 cm geriye çekilir. Tekrar ucu açık olarak ilerletilir ve kapatılarak parça koparılır.

Biyopside alınan materyalin yeterliliği için; her biri 3x2x2 mm boyutlarında ve en az 4-6 adet parça alınması önerilmektedir. Çünkü akut selüler rejeksiyon bulguları kalpte uniform dağılmamaktadır. İncelenen üç biyopside yanlış tanı oranı %5 iken, dört biyopside bu oran %2'ye düşmektedir (50).

1990 yılında, ISHLT, akut rejeksiyon tanısı koymada EMB örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile uluslararası standart bir sınıflama sistemi oluşturmuştur. 2004 yılında ise, yine ISHLT'nin talimatları ile bir çalışma grubu oluşturularak, bu sınıflama sistemi, klinik ve histopatolojik olarak daha fonksiyonel

bir sınıflama sistemine revize edilmiştir. Yenilenen rejeksiyon sınıflamasına göre önerilen, minimum 3 biyopsi örneği, en az %50'si miyokard içeren ve bir önceki biyopsi yerini içermeyecek şekilde olmalıdır (12) (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4. EMB örnekleri ile, rejeksiyon tanısını koymada kullanılan gözden geçirilmiş ISHLT evreleme sistemi.

GRADE 0	Rejeksiyon yok.
GRADE 1 (hafif)	İntersitisyel ve/veya perivasküler infiltrasyon ve/veya myosit hasarı içeren infiltrasyonlu <u>sadece</u> bir odak.
GRADE 2 (orta)	Myosit hasarı ile birlikte giden iki veya daha fazla odak.
GRADE 3 (ciddi)	Multifokal myosit hasarı ile birlikte diffüz infiltrasyon, ödem, hemoraji ve vaskülit eşlik edebilir.

Endomiyokardiyal biyopsi işlemi invaziv bir yöntem olması nedeniyle komplikasyon gelişme riski her zaman vardır. Bu komplikasyonlardan bazıları; sağ ventrikül perforasyonu, perikardiyal tamponat, pnömotoraks, triküspit kapak yaralanması ve ventriküler aritmilerdir. Bu nedenle, kalp transplantasyonu yapılmış hastalarda rejeksiyon tanısında noninvaziv yöntemler kullanılmaya başlansa da kesin tanı için EMB hala önemini korumaktadır.

2.4.1.2. Ekokardiyografik değerlendirme

Akut rejeksiyon sırasında görülen çeşitli histolojik değişiklikler, kalbin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını etkilemektedir. Akut rejeksiyonda, ekokardiyografik (EKO) incelemenin tanısal değerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır (54). Yeni doğan ve bebeklik döneminde kalp transplantasyonu yapılmış olguların biyopsi ile takibi pek uygun değildir. Bu nedenle, bu yaş grubunda ekokardiyografik takip önem kazanmaktadır. Akut rejeksiyonda, hücresel düzeyde izlenen olaylar, miyokard içinde birtakım değişikliklere neden olur. Enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve miyokard ödemi nedeniyle iki boyutlu ekokardiyografide miyokard kalınlığı artar.

Sol ventrikül kitlesinin M-mod ya da iki boyutlu EKO ile değerlendirilmesi farklı sonuçlar elde edilmesine yol açmaktadır (55,56). Kullanılan yöntemle göre sonuçların değişiklik göstermesi, sol ventrikül kitlesinin değerlendirilmesinde ekokardiyografinin değerini sınırlamaktadır. Ayrıca, kitlesel değişikliklerin

histolojik değişikliklere göre daha geç izlenmesi, bu parametrenin klinik kullanımını azaltmıştır.

Transplantasyondan sonra genellikle az miktarda perikard efüzyonu izlenir ve ilerleyen dönemlerde kaybolur. Bu dönemde izlenen efüzyonun, rejeksiyon ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak, mevcut efüzyonda ani artış veya yeni ortaya çıkan efüzyon, akut rejeksiyon için belirleyici bulunmuştur. Epikarda karşı oluşan immün yanıt, etyolojiden sorumlu tutulmaktadır (57). Perikard efüzyonu izlenen olgularda, rejeksiyon sıklığı ve ciddiyeti artmaktadır (58).

Akut rejeksiyonda, tüm miyokarda izlenen yapısal ve geometrik değişiklikler yanında, odaksal değişikliklerin de izlenebilmesi, klinik kullanımını kısıtlamaktadır. ‘Video-processed signal’, “integrated backscatter” (“cyclic variation” veya “zaman ortalamalı” yöntemi kullanılır) tanıda güvenilirliği araştırılan yöntemlerdir (59,60). Masuyama ve ark. (61) “cyclic variation” yöntemini kullanarak yaptığı araştırmada, duyarlılık %86, özgüllük %85 ve pozitif belirleyicilik %85 bulunmuştur. Miyokard hipertrofisine bağlı ölçümlerin etkilenmesi ve rejeksiyon ataklarından sonra, doku akustik özelliğinin bireyler arası farklılık göstermesi, güvenilirliği kısıtlamaktadır. Takip ölçümlerinde, bazal ölçümlere göre olan değişimler yol gösterici olarak kabul edilmektedir.

İmmünsüpresif ilaç olarak siklosporinler kullanıma girmeden önce, rejeksiyon takibi klinik bulgular değerlendirilerek yapılıyordu. Siklosporinlerin kullanılmasıyla akut rejeksiyon paterninde değişiklikler izlenmiştir. Klinik yakınma izlenmeyen olgularda EMB sonuçları akut rejeksiyon ile uyumlu olabilmektedir. Sistolik fonksiyonların normal olması rejeksiyonu ekarte ettirmemektedir. Erişkin yaş grubunda, akut rejeksiyon epizotlarının %95’inde, SV sistolik fonksiyonları normal bulunmuştur (62). Transplantasyondan birkaç gün sonra, yetersiz miyokard korunması veya verici kalbin disfonksiyonuna bağlı, sistolik fonksiyonlarda geçici süre bozulma izlenebilir. Bu dönemden sonra izlenen akut değişikliklerde, akut rejeksiyon düşünölmeli ve ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Akut rejeksiyon döneminde, sol ventriköl (SV) sistolik fonksiyonları bozulan ve hemodinamik etkilenme gösteren olguların prognozu daha kötüdür. Transplantasyondan bir yıl sonra gelişen SV sistolik fonksiyon bozukluğunda ise, akut rejeksiyon yanında, transplant koroner arter hastalığı da düşünölmelidir.

Akut rejeksiyonda, diyastolik fonksiyon bozukluğunun sistolik fonksiyon bozukluğundan daha önce izlenmesi, Doppler parametrelerine ilgiyi arttırmıştır. Paulsen ve ark.'nın (63) yaptığı çalışmada, SV'ün sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelenmiş, akut rejeksiyonda, SV dolum ve boşalım hızları ile arka duvar incelme hızı azalmış olarak bulunmuştur. Daha sonra Dodd ve ark. (64), birden fazla ekokardiyografik parametrenin kullanımı ile duyarlılığın ve özgüllüğün artacağını bildirmişlerdir. Sol ventrikülün doruk dolum hızı 4'ün üzerinde olan olgularda, rejeksiyonun %100 dışlandığı bazal değere göre %18'den fazla azalmanın olduğu olgularda ise rejeksiyonun belirlenebileceği bildirilmektedir (65).

Ekokardiyografi, akut rejeksiyonda izlenen morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin tanınmasında kullanılan değerli bir yöntemdir. Akut rejeksiyonda tanısal güvenilirliği %100 olmadığı için, EMB yerine değil, ancak EMB'ye yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ekokardiyografik değerlendirmede tek bir parametrenin güvenilirliği yüksek değildir. Birden fazla parametrenin bir arada değerlendirilmesi ile güvenilirliğin artacağı düşünülmektedir.

Son zamanlarda, Ciliberto ve ark.'nın (66) 130 olguda yaptıkları ekokardiyografik incelemede, akut rejeksiyon göstergeleri belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre belirlenen kriterler;

1. İnterventriküler septum ve arka duvar kalınlığında 4 mm'den fazla artış
2. Miyokard ekojenitesinde artış
3. Yeni gelişen perikard efüzyonu veya önceden olan efüzyonun miktarında artış
4. Mitral kapak akımı basınç yarılanma zamanında %20'den fazla azalma
5. SV izovolümetrik gevşeme zamanında %20'den fazla kısalma
6. SV ejeksiyon zamanında %10'dan fazla azalma.

İki veya daha fazla bulgunun bir arada bulunmasının tanısal özgüllüğü %96-100 olarak belirtilmektedir. Duyarlılık değerleri ise, orta derece rejeksiyon için %80, hafif derece rejeksiyon için %60 belirtilmiştir.

2.4.1.3. Elektrokardiyografik değerlendirme

Elektrokardiografi (EKG), özellikle yeni başlayan atriyal fibrilasyon ve flutterin saptanmasında önemlidir. Kalp transplantasyonundan sonra aritmi sıklığı %23-79 arasında bildirilmektedir (67). Atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter en sık izlenen aritmiler olmakla birlikte, bu aritmilerin (özellikle atriyal flutterin) görülme sıklığına ait kesin veriler mevcut değildir. Aritmi sıklığındaki değişik oranlar, kullanılan yöntem ve tanı kriterlerindeki farklılıklarla açıklanmaktadır. Atriyal aritmilerin, rejeksiyonu belirleyebileceği düşünülmeyle birlikte, kesin ilişki gösterilememiştir. Siklosporin kullananlarda yapılan çalışmalarda, rejeksiyon, yeni başlayan atriyal erken vuru, atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter ile uyumlu bulunmuştur (68). Bununla birlikte, atriyal aritmilerin, rejeksiyon tedavi endikasyonunu belirlemede yeri sınırlıdır. Ventriküler aritmiler ise, akut rejeksiyon için belirleyici değildir.

Siklosporin kullanıma girmeden önce, DI, II, III, V1-V6 toplam QRS voltajında %20 azalma, akut rejeksiyon şüphesi nedeniyle, acil EMB endikasyonu olarak kabul ediliyordu. Günümüzde, siklosporin ve takrolimus kullanımına bağlı olarak miyokard ödemi daha az görülmektedir. Bu nedenle, QRS voltaj değişikliği kullanılmamaktadır.

Atriyal ileti kusuru, atriyal fibrilasyon ve flutter gelişiminde önemli bulunmuştur. Avitall ve ark.'nın (69) çalışmasında, intraatriyal ve atriyoventriküler ileti zamanında uzama ile akut rejeksiyon arasında kuvvetli ilişki gösterilmiş, akut rejeksiyon durumunda, [p] dalgasının terminal bölümüne ait uzamanın, atriyal flutteri belirlemede duyarlılığı %89, özgüllüğü %92 bulunmuştur.

Intramiyokardiyal Electrogram (IMEG); Rejeksiyon tanısında, uzun dönem takiplerde kullanılabilecek yöntemlerden biridir. Transplantasyon sırasında yerleştirilen 'pacemaker' ve epikard elektrodu sayesinde, miyokard voltaj amplitüdlerinin monitörizasyonu sağlanır. Rejeksiyon sırasında miyokard voltaj amplitüdünün azaldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, QRS voltajında %15 azalma rejeksiyon için belirleyici bulunmuştur. Bazı çalışmalarda, bu tekniğin duyarlılığı %100 olarak belirtilmektedir (70). Enfeksiyonların ve ventriküler aritmilerin voltajı etkilemesi nedeniyle, özgüllük düşüktür. İtramiyokardiyal elektrogram ile yoğun olarak uğraşan birkaç merkeze ait çalışmada, normal IMEG ve normal ekokardiyografi bulguları varsa biyopsi gerekmeyeceği, bu durumda

klirik rejeksiyonun son derece nadir olacağı belirtilmektedir (71). Bu yöntemin en önemli kısıtlılığı; pacemaker ve epikard elektrodu yerleştirilerek yapılması, IMEG paterninde değişiklikler olması ve uzun dönem kullanımına ait yeterli veri olmamasıdır.

2.4.1.4. Sitoimmünolojik değerlendirme

Sitoimmünolojik monitörizasyon (CIM), 1984 yılında Hammer ve ark. (72) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemle, periferik kanda lenfosit alt gruplarının değişimi ve immnoblastların miktarı değerlendirilmektedir. Lenfosit alt grupları, lenfositlerin yüzey antijenlerine karşı işaretlenmiş monoklonal antikrlar kullanılarak belirlenir. Koroner sinüs kan örneklerinin, periferik kana göre daha erken tanı sağlayacağı ileri sürülmektedir (73). Aktive lenfositlerin total lenfositlere oranı %5'in üzerinde ise ve aktive lenfositlerin miktarı 50/ml'nin üzerinde ise, lenfosit aktivasyonu düşünülmektedir (74). Akut rejeksiyon tanısında, lenfosit aktivasyonunun %5 eşik değerine göre duyarlılığı %58-95, özgüllüğü %90-91 bildirilmektedir (72,75). CD4/CD8 oranının akut rejeksiyon veya infeksiyon tanısında duyarlılığı %43-100, özgüllüğü %56-94 arasında değerismektedir (76,77). Tanı için, yüksek eşik değerler kullanıldığında, duyarlılık azalmakta, özgüllük ve belirleyicilik artmaktadır. Yöntemin önemli dezavantajları, seçilen eşik değerine göre duyarlılık ve özgüllüğün değerilmesi, morfolojik incelemenin öznel olması, operasyondan 6 ay sonra ve ilk rejeksiyon atağından sonra güvenilirliğinin azalmasıdır (ilk rejeksiyon atağından sonra izlenen atakların şiddeti azalmakta ve buna bağlı paralel olarak aktive lenfosit miktarı düşmektedir). Ayrıca, rejeksiyon dışında çeşitli infeksiyonlarda da değeriklikler izlenmektedir. T hücre aktivasyonunu gösteren biyokimyasal ve immünolojik parametrelerin tanısıl değerini araştıran çalışmalarda, lenfositlerdeki IL-2 reseptörleri, solbl IL-2 reseptörleri, plazma TNF-a, idrar tromboksan-B2, serum ve idrar neopterin düzeyi, transferrin reseptörleri, prolaktin düzeyi, serum b2 mikroglobulin, plazma p-selectin, protrombin yıkım ürünü düzeyleri ve adezyon molekülleri (VCAM-1, E-selectin, ICAM-1) incelenmiştir (78). Bugüne kadar elde edilen veriler, bu parametrelerin, rejeksiyon tanısındaki yerinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, sitoimmünolojik yöntem, kalp transplantasyonu yapılan olguların erken dönem takibinde, diğer tanı yöntemleri ile birlikte, EMB zamanlaması için fikir verici, basit, noninvazif bir yöntem olarak düşünülmektedir.

2.4.1.5. Serum troponinin ölçümü

Dengler ve ark.'nın (79) çalışmasında, rejeksiyon derecesine bağlı olarak troponin T düzeylerinin yükseldiği saptanmıştır. Mullen ve ark. ise (80), troponin T ve I düzeylerinin, rejeksiyondan çok, verici kalbin iskemi süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

2.4.1.6. Antimiyosin antikorları

Rejeksiyon sırasında, hücre ölümünü takiben ortaya çıkan miyosin, miyosin antikorları ile tanınır. Monoklonal antikorların tanısal değerini araştıran çalışmalar mevcuttur (81).

2.4.1.7. Nükleer manyetik rezonans yöntemi ile görüntüleme (NMR)

Rejeksiyon sırasında gelişen histolojik özelliklere bağlı olarak (hücre sel infiltrasyon, miyokard ödemi, miyosit hasarı ve interstisyel kanama), proton relaksasyon zamanı, proton konsantrasyonu ve akım/difüzyon özelliği değişmektedir. Akut rejeksiyon sırasında meydana gelen ödeme bağlı olarak, NMR yöntemi ile görüntülemeye duvar kalınlığı artar (82). “P NMR” spektroskopisi ile, akut rejeksiyon sırasında fosfat metabolizmasının değiştiği, fosfokreatin/inorganik fosfat ve fosfokreatin/ adenosin trifosfat oranının azaldığı gösterilmiştir (83). Transplantasyondan sonra ilk birkaç hafta içinde tanısal değeri düşüktür. Daha sonraki dönemde ise, sadece ileri derece rejeksiyon için belirleyici bulunmuştur (84).

2.4.1.8. Radyonüklid yöntemler

Akut rejeksiyon tanısında, birçok radyonüklid yöntemin güvenilirliği araştırılmıştır. Teknesyum pirofosfat ($^{99}\text{TcPP}$) veya Talyum (^{201}Tl) incelemesinin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek değildir (85). Miyosit nekrozu, ‘İndium 111’ işaretli monoklonal antikorlar ile belirlenebilmektedir. Kalp/akciğer tutulum oranının 1.5’in üzerinde olması, rejeksiyon açısından oldukça belirleyicidir. Ancak,

miyosit nekrozunun, rejeksiyon dışı nedenlere bağlı olarak da gelişebilmesi kullanımı kısıtlamaktadır.

2.5. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Kalbin böbreklerden sodyum ve su atılmasına etkili (natriüretik) endokrin bir etkisi olduğu 50 yıl kadar önce gündeme gelmiştir. Bu etkinin atriyumların gerilmesi ile ortaya çıktığına dikkat çekilmiş (86), elektron mikroskop incelemelerinde atriyum duvarında endokrin hücrelerdekine benzer intrasellüler granüller bulunmuş (87) ve salınan maddenin bir peptid olduğu tespit edilmiştir. Hormon karakterinde olan bu madde Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) olarak adlandırılmıştır (88).

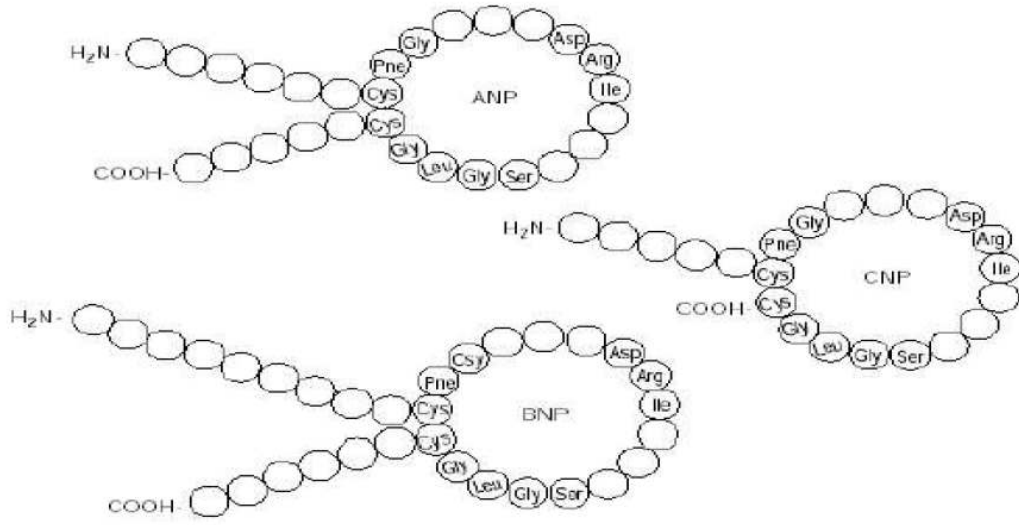
Daha sonra domuz beyinde 1988 yılında Sudoh ve ark. (6) ANP benzeri bir natriüretik peptidin varlığını göstererek buna Brain (beyin) Natriüretik Peptid (BNP) adını vermişlerdir. Takip eden çalışmalarda BNP'nin ANP'nin homoloğu olduğu, ventrikül miyokard hücrelerinde sentez edildiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (89).

Bilinen diğer bir natriüretik peptid olan C-tipi Natriüretik Peptid'in (CNP) ise kardiyak fonksiyonlara etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir (89).

Natriüretik peptidler, miyokardiyal “preload” ve “afterloadu” düşürür, ventrikül fonksiyonlarını geliştirir, koroner arterleri genişletirler ve egzersiz kaynaklı miyokardiyal iskemiye azaltırlar. Miyokard İnfarktüsü (Mİ) sonrası miyokardiyal yeniden şekillenme üzerine koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (89). Sonuç olarak miyokardiyal kaynaklı peptidlerin endokrin bir fonksiyonla natriürezis sağladığı ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkili olduğu bilinmektedir. Özellikle ventrikül kasından salgılanan BNP'nin bu etkisi kanıtlanmıştır.

2.5.1. Natriüretik peptid sistemi

Miyokard tarafından ANP, BNP ve CNP olmak üzere üç çeşit natriüretik peptid salgılanır. ANP'nin yarı ömrü ile preload ve afterloada etkileri BNP'den daha azdır. CNP'nin ise kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi minimaldir (90). Her üç natriüretik peptidin yapısı Şekil 2.2'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı. ANP= Atriyal natriüretik peptid, BNP= Brain natriüretik peptid, CNP= C tipi natriüretik peptid.

ANP, 28 aminoasit (aa) içeren bir polipeptid olup esas olarak atriyal kas hücrelerinde üretilmektedir. Az miktarda da olsa ANP ventrikül kas hücreleri tarafından da oluşturulmaktadır. BNP oluşumunda meydana gelen N terminal BNP (NT-ANP), ANP'ye göre daha kararlı serum düzeyine sahiptir. Sekresyonu atriyal basınç artışı ile ilişkilidir. Dolaşımdan endopeptidazlar veya toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile uzaklaştırılır (90).

BNP, bütün natriüretik peptidlerde ortak olan ve 17 aminoasitten oluşan halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptiddir. Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. Sol ventrikül (SV) duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. Bu peptid de dolaşımdan ANP'ye benzer şekilde uzaklaştırılır.

Natriüretik klirens reseptörü olarak bilinen C-tip reseptörler BNP ile kompleks oluşturur ve hücre içine reseptör-peptid kompleksi fagosite edilir. İkinci bir mekanizma olarak içerisinde çinko ihtiva eden ve daha çok böbrek tubüllerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunan endopeptidazlar aracılığıyla parçalanırlar.

Ayrıca BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü daha uzundur (20 dk). Tıpkı NT-ANP de olduğu gibi BNP sentez yan ürünü olan NT-proBNP, BNP'den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (60-120 dk) (90,91).

C-tip natriüretik peptid natriüretik peptid ailesinin üçüncü üyesi olup, orijinal olarak domuz beyninden izole edilmekle beraber esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir (92). Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark saptanmamıştır (93).

Yakın zamanda yılan zehrinde D-tip (Dendroaspis) natriüretik peptid olarak isimlendirilen bir natriüretik peptid bulunmuştur. ANP ve BNP benzeri etkileri olan bu peptidin insan fizyoloji ve patofizyolojisi üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir (94).

2.5.2. BNP'nin moleküler yapısı

İnsan BNP'si tek kopya gen halinde üç ekson ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. Messenger RNA'sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünülen translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUA tekrarlayan aminoasit zinciri varlığıyla karakterizedir. BNP öncü geninin post-translasyonel işlenmesi insan atriyal natriüretik peptid öncü geninden farklıdır. ANP regülasyonu depo granüllerinin salınımı seviyesinde oluşurken, BNP regülasyonu gen ekspresyonu ile meydana gelir (91). Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten oluşan amino-terminale ve 6 aminoasitten oluşan karboksil terminale sahiptir (91,93).

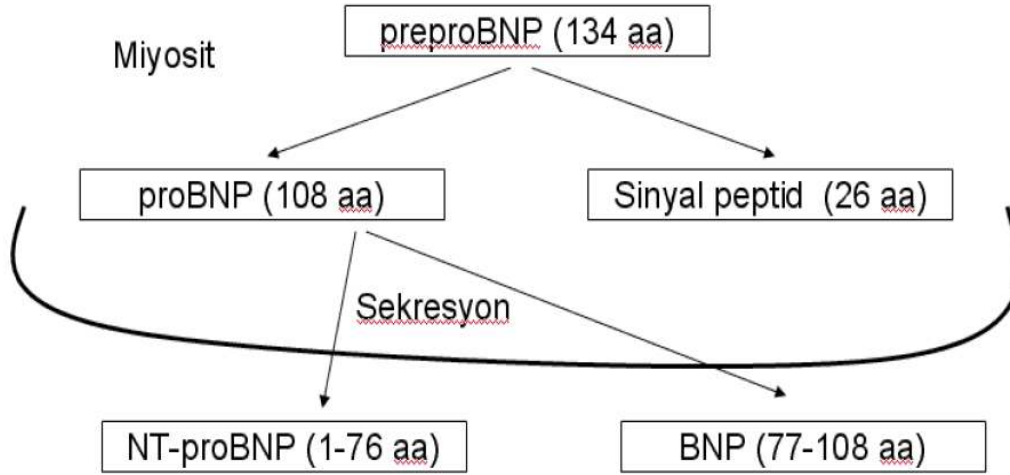
2.5.3. BNP sekresyonu

Dolaşımdaki BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleridir. Son zamanlarda kalpteki fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir (91). Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin dolaşımdaki BNP düzeyine ne oranda katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Hem ANP hem de BNP salgılanması için asıl uyarıcı duvar gerilimidir (95). Artmış duvar gerilimi pek çok kalp hastalığının ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik

göstergesi olarak kabul edilebilir. BNP'nin kan düzeyinin ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (88).

ANP ile BNP depolanması ve salgılanması arasında açık farklılıklar mevcuttur. ANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına yol açar. Peptidin de novo sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur (91). Bunun tersine BNP hücrelerde granüllerde sadece az miktarda depolanır ve peptid salgılanmasının artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Bununla beraber ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı oluşur. İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "**pro-BNP**" şeklinde ani salınışlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasitten oluşan BNP molekülü salınır. Bu fragman pro-BNP'nin öncüsünün Cterminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman **NT-proBNP**'dir (95).

Biyolojik olarak aktif BNP, intak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve proBNP'nin geri kalan kısmı NT-proBNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu. aa= aminoasit, NTproBNP=N-terminal proBNP.

2.5.4. BNP'nin fizyolojik etkileri

BNP'nin fizyolojik etkileri organizmaya BNP enjeksiyonu, hücre ya da organlara artan konsantrasyonlarda BNP uygulanması veya aşırı BNP ekspresyonu yapan genetik fare modelleri üzerinde araştırılmıştır. Bu çalışmalarda BNP'nin ANP'ye benzer şekilde natriüretik reseptör tip A ile bağlanarak intraselüler cGMP (guanozin monofosfat) yapımına neden olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak biyolojik etkileri diürez, vasodilatasyon, renin ve aldosteron üretimi ile kalp ve vasküler kas hücre büyümesinin inhibisyonu şeklinde gerçekleşmektedir. Santral sinir sistemindeki ve periferik dokulardaki aktivitesi aracılığı ile sıvı elektrolit dengesini sağlar. Özellikle volüm fazlalığı durumunda BNP'nin damar gevşetici etkisi belirgindir ve kan basıncında belirgin düşme sağlar. BNP sempatik tonusu, RAA (renin anjiotensin aldesteron) sistemini, katekolamin ve endotelin gibi vasokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Renal etkileri arasında glomerül filtrasyon hızı ve sodyum atılımını artırması sayılabilir (96,97).

2.5.5. BNP'nin normal değerleri ve ölçüm sistemleri

Serum BNP düzeyinin normal kabul edilen değerleri ölçülen natriüretik peptid türü ve seçilen hasta grubuna göre değişmektedir. Kronik kalp yetersizliği yönünden değerlendirilen hastalarda ölçülen serum NT-proBNP değeri 125 pg/ml altında olması durumunda kalp yetersizliği tanısı kuşkuludur ve yüksek olasılıkla kardiyak fonksiyon bozukluğu dışlanır (negatif tanısal değeri %.97) (98,99). NT-proBNP değeri 125 pg/ml üzerinde olması durumunda kardiyak fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir (100). Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda akut kalp yetersizliği tanısında NT-proBNP serum düzeyine bakıldığında 300 pg/ml altında kalp yetersizliği tanısından uzaklaşılırken, 300-1800 pg/ml arasında kalp yetersizliğinden kuşkulandır ve 1800 pg/ml üzerinde kalp yetersizliği tanısı kesinleşmektedir (100).

Kronik kalp yetersizliği olmadığı halde BNP'nin yüksek olduğu bazı durumlar vardır. Bunlar ileri yaş, kadın cinsiyet, böbrek yetersizliği, akut miyokard infarktüsü, sağ kalp fonksiyonlarını etkileyen akciğer hastalıkları ve pulmoner embolidir. Ancak bazen kalp yetersizliği olduğu halde serum BNP düzeyi normal bulunmaktadır. Bu durumlar ise, flash (ani) akciğer ödemi, EF düşük olduğu halde NYHA sınıf I olan hastalar ve ventrikül fonksiyon bozukluğu olmadan kalp

yetersizliğine sebep olan mitral stenoz, atriyal miksoma ve akut mitral yetersizliğidir (101).

Halen FDA tarafından kalp yetersizliği tanısında önerilen üç farklı laboratuvar incelemesi vardır. Birincisi 2000 yılında kullanıma giren insan plazmasında BNP konsantrasyonunu tayin eden Triage BNP testidir (Biosite Diagnostics, San Diego, CA). Florescence yöntemiyle 15 dakikada sonuç elde edilmektedir. Yeni yapılan bazı çalışmalarda bu inceleme kullanılmaktadır. İkinci test Shionogi BNP testidir. Önceki yapılan çalışmalarda bu test kullanılmıştır ancak analiz zamanı 20 saat gibi uzun bir süre alır. 2003 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Bayer Diagnostics) (91).

FDA 2002 yılında BNP'nin N-terminal parçasını ölçümleyen yeni bir testi onaylamıştır (Elecsys® proBNP, Roche Diagnostics). Bu ölçüm sistemi ile NT-proBNP (1-76) ölçümü yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda NT-proBNP ölçümü ile BNP ölçümü benzer sonuçlar vermiştir. BNP serumdan natriüretik peptid reseptör-C ve endopeptitazlar aracılığı ile hızlıca ortadan kaldırılmaktadır. NT-proBNP ise daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Ancak bu testin en önemli sıkıntısı NT-proBNP'nin daha çok renal yol ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP'ye göre daha kullanışsız olmasıdır (91,100).

2.5.6. BNP ile kardiyak patolojiler arasındaki ilişki

2.5.6.1. Konjestif kalp yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliği gelişmiş ülkelerde gittikçe büyüyen bir problem haline gelmektedir. Akut olarak ortaya çıktıktan sonra hastaların %40 kadarı bir yıl içinde kaybedilir. Bu peptidlerden ilk keşfedilen ANP'nin kalp yetersizliğinde yükseldiği saptanmış ve yüksek ANP değerlerinin artmış sol ventrikül diastol sonu basıncı ile birlikte olduğu görülmüştür (102).

ANP'den sonra bulunan natriüretik peptidlerden BNP, ventrikülden salındığı için sol ventrikül disfonksiyonunu daha iyi göstereceği savunulmuştur. Serum BNP düzeyi sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede oldukça sensitiftir ve sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti arttıkça BNP düzeyi de yükselir. BNP'nin konjestif kalp

yetersizliği tanısındaki yeri sağlamlaşmıştır ve BNP, tanı ile birlikte prognoz tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır (103).

BNP kan düzeyinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu bilinmektedir (104,105). İnotrop bağımlı son dönem konjestif kalp yetmezliği olanlarda transplantasyon veya ventrikül destekleyici cihaz yerleştirilmesi en uygun tedavi seçeneğidir (110). Gittikçe artan görüşe göre nrohumaral ve immün sistem konjestif kalp yetmezliğinin progresyonun takibinde önemli rol oynamaktadır. Bunlardan BNP en çok ilgi gösterilenlerden biridir (106-110). İnotrop bağımlı konjestif kalp yetmezliğinin klinik takibinde yol gösterici olarak kullanılabilir. Rutin parametrelerin klinik gidişi göstermediği inotropik bağımlı hastalarda klinik bozulmadan bir gün önce BNP değerlerinde yükselme olduğu saptanmıştır (109). “Assist device” desteği sağlanan hastalarda BNP düzeylerinde dramatik düşmeler saptanmıştır. Desteğe son verme kararında BNP düzeylerinden faydalanılabilir (111).

2.5.6.2. Kalp transplantasyonu

Akut rejeksiyon, transplantasyondan sonraki en sık ilk üç ayda görülmesine rağmen sonraki yıllar içinde herhangi bir zamanda da gelişebilir. Akut rejeksiyon atakları başlangıçta asemptomatik olup ancak rutin olarak yapılan endomiyokardiyal biyopsiler ile kesin olarak tespit edilmektedir. EMB’nin invaziv bir işlem olması ve komplikasyonlara neden olabilmesi nedeniyle rejeksiyon tanısında noninvaziv yöntemlerin kullanılmasını gerektirmiştir. Kardiyak fonksiyon belirteci olarak tespit edilmesinden sonra BNP, rejeksiyon atakları esnasında yüksek bulunmuş, bu nedenle rejeksiyon tanısında kullanılması öngörülmüştür.

Kalp transplantasyonundan sonra bozulmuş nöroendokrin dengesi normale dönmesine rağmen atriyal natriüretik peptid ve BNP yüksek kalır (10). BNP temel olarak ventriküllerden salındığı için disfonksiyone kalbin replasmanı sonrası BNP değerlerinde düşme olması beklenirken aksine yüksek bulunmuştur. Geny ve ark., bu fenomeni sağ ventrikül yüklenmesine bağlamışlardır (10). Kronik miyokardiyal inflamasyonda natriüretik peptidlerin artmış üretimi, nakledilen kalpte en erken bir hafta sonra ortaya çıkan hipertrofi ile ilgili olabilir. Bu hipertrofik cevabın nedeni bilinmemekle birlikte, zaman içerisinde daha da yükselmesi rejeksiyon göstergesi olabilir (112). Masters ve ark. (9), yaptıkları çalışmada postoperatif BNP

düzeylelerini rejeksiyon olmayanlarda 198 ± 12 pg/mL, rejeksiyon olanlarda 544 ± 116 pg/mL olarak saptamışlardır. Tedavi sonrası rejeksiyonu gerileyen hastalarda BNP düzeylelerinin azaldığı ortaya çıkarılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda histopatolojik hücre nekrozundan önce BNP düzeylelerinin arttığı saptanmıştır ve tedavi gerektiren tüm rejeksiyon vakalarında BNP >400 pg/mL bulunmuştur (9). Frick ve ark. (113), rejeksiyon tanısı alan hastalarda yaptıkları histopatolojik incelemeler ile eş zamanlı ölçtükleri yüksek BNP değereilerinin koreleasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle BNP, biyopsinin yorumlanması ve girişiminin zor olduğu vakalarda rejeksiyonun göstergesi olarak kullanılabilir. Rejeksiyonun erken safhalarından itibaren değereileri yükseldiğı için erken tanı ve tedavide faydalıdır (9,102,113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ağustos 1998 – Aralık 2010 tarihleri arasında kalp transplantasyonu yapılmış 30 hasta değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterleri; kontrol endomiyokardiyal biyopsileri düzenli yapılmış, eş zamanlı ekokardiyografi ve elektrokardiyografileri çekilmiş, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, CMV (sitomegalovirüs) antijenemi testi, CRP (C-reaktif protein), troponin ile Pro-BNP (Brain Natriüretik Peptid) değerlerinin tetkik edilmiş olması idi. BNP değerleri çalışılmamış olanlar ve aktif infeksiyon tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kalp Transplantasyonu yapılmış olan hastaların verileri, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene bulguları, yoğun bakım gözlemleri, servis ve poliklinik takip formlarını içeren kliniğimiz özel dosyasından elde edildi. Çalışmamızın kriterlerine uygun olan 20 hasta çalışmaya alındı. 6. aydaki endomiyokardiyal biyopsi sonuçlarına göre rejeksiyon gelişmiş 10 hasta Grup A ve rejeksiyon gelişmemiş 10 hasta Grup B (kontrol grubu) olarak gruplandırıldı. Her iki grubun noninvaziv değerleri karşılaştırıldı. Çalışmamız Üniversitemiz "Akademik Araştırma ve Etik Kurulu" tarafından uygun görüldü.

3.2. Metod

Kliğimizde kalp transplantasyonu uygulanan hastalara erken postoperatif dönemde standart üçlü immunsupresif tedavi başlandı. Tedavi kalsinörin inhibitörleri (siklosporin veya takrolimus) + Mikofenolat Mofetil (MMF) veya Evorolimus + oral p, rednizolon şeklinde idi. Hastalara postoperatif ilk 2 ay onbeş günde bir 3-6. aylar arası ayda bir, 6. aydan sonra yılda bir endomiyokardiyal biyopsi uygulandı. Çalışmamızda kalp transplantasyonu yapılmış hastaların postoperatif 6. ayda yapılmış kontrol endomiyokardiyal biyopsi (EMB) sonuçları değerlendirildi.

EMB, tüm hastalarda sağ juguler ven yoluyla sağ ventriküle ulaşarak yapıldı. Sağ juguler vene 8 F intraducer takıldıktan sonra içinden 7 F EMB forsepsi

(Sparrow Hawk® 7F 50 cm) gönderildi. Biyopsi forsepsi olarak kullanılan biyotomun ucu floroskopi eşliğinde sağ atriyumun alt bölümüne kadar lateralden ilerletildi, 90 derece rotasyon ile triküspit kapaktan geçirilerek sağ ventrikül apeksine yönlendirildi. Biyotomun ucu biyopsi için seçilen bölgeye yerleştirildi. Her biri 3x2x2 mm boyutlarında ve en az 4-6 adet parça alındı. Alınan materyaller %10'luk formalin ve %4'lük tamponlanmış formalin solüsyonlarına konularak Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında incelendi.

Alınan örnekler, 2004 IHSIT (The International Society For Heart and Lung Transplantation) evrelemesine göre derecelendirildi. Buna göre Grade 0: rejeksiyon yok, Grade 1: Hafif, Grade 2: Orta ve Grade 3: Ciddi rejeksiyon olarak kabul edildi.

Ekokardiyografik olarak (GE VIVID 7®) M-mod ve iki boyutlu değerlendirme yapıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve pulmoner arter basınçları (PAB) ölçüldü, sol ventrikül kitlesi ve perikardiyal effüzyon varlığı değerlendirildi. Ekokardiyografik olarak interventriküler septum ve arka duvar kalınlığında 4 mm'den fazla artış, miyokard ekojenitesinde artış, yeni gelişen perikard efüzyonu veya önceden olan effüzyonun miktarında artış, mitral kapak akımı basınç yarılanma zamanında %20'den fazla azalma, sol ventrikül (SV) izovolümetrik gevşeme zamanında %20'den fazla kısalma ve SV ejeksiyon zamanında %10'dan fazla azalma olması rejeksiyon lehine kabul edildi.

Elektrokardiyografi incelemesinde yeni başlayan aritmi varlığı, P dalgasında uzama, göğüs derivasyonlarında ORS voltajında %20 azalma, 2 mm'den fazla ST değişik olması ve T dalga negatifliği patolojik kabul edildi.

Eş zamanlı çalışılmış biyokimyasal değerleri ve infeksiyon parametreleri tarandı. Hemogram, lökosit, CRP, ALT, AST, BUN, Kr, Troponin, pro-BNP değerleri ve CMV antijenemi sonuçları kaydedildi.

Pro-BNP ölçümü için, bütün hastalardan EDTA'lı tüplere antekübital venden 10 ml kan örneği alındı. Örnekler, +4 C°'de 1500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve üst faz plazma kısmı NT-proBNP ölçümü için başka bir tüpe alındı. Ayrılan serumdan electrochemoluminescent immunoassay yöntemi ve Roche Diagnostics (Indianapolis, Indiana) proBNP ticari kitleri ile Elecsys® 1010 aoutoanalyzer aleti kullanılarak NT-proBNP düzeyi ölçüldü.

3.3. İstatistiksel Analizler

Her iki grubun verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında ki-kare, T-testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analiz için SPSS v.18 for Windows programı kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve Demografik Veriler

Kalp transplantasyonu yapılmış 20 hasta çalışmaya alındı. Rejeksiyon tanısı alan 10 hasta Grup A ve rejeksiyon olmayan (Grade 0) 10 hasta kontrol grubu (Grup B) olarak gruplandırıldı. Çizelge 4.1’de hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

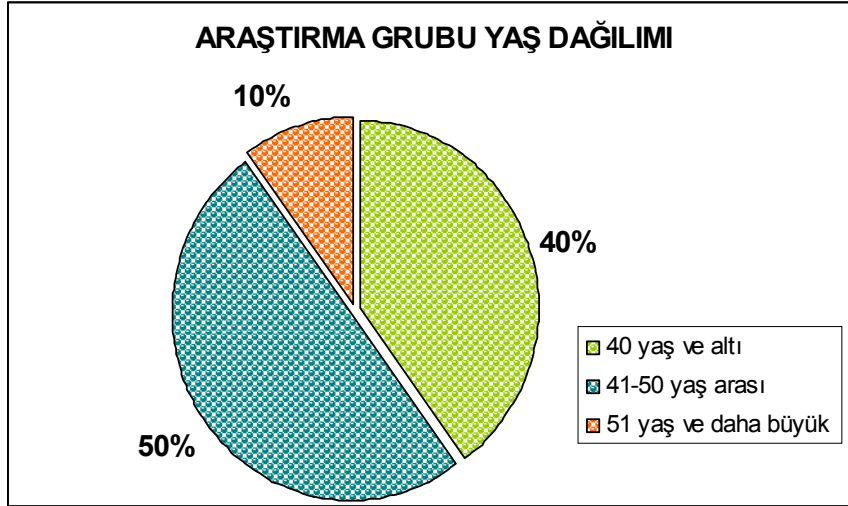
Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

DEĞİŞKEN	Grup A (n=10)	Kontrol (n=10)	p değeri ≠
Kadın	1 (%10)	2 (%20)	0,31
Erkek	9 (%90)	8 (%80)	0,62
Yaş (yıl)	43,40±6,86	38,20±8,27	0,78
Takip süresi (ay)	11,70±6,96	13,10±6,62	0,08
Diyabet	4 (%40)	3 (%30)	0,70
Hipertansiyon	3 (%30)	4 (%40)	0,70
Siklosporin	6 (%60)	5 (%50)	0,65
Takrolimus	4 (%40)	5 (%50)	0,62
MMF	8 (%80)	7 (%70)	0,84
Evorolimus	2 (%20)	3 (%30)	0,71

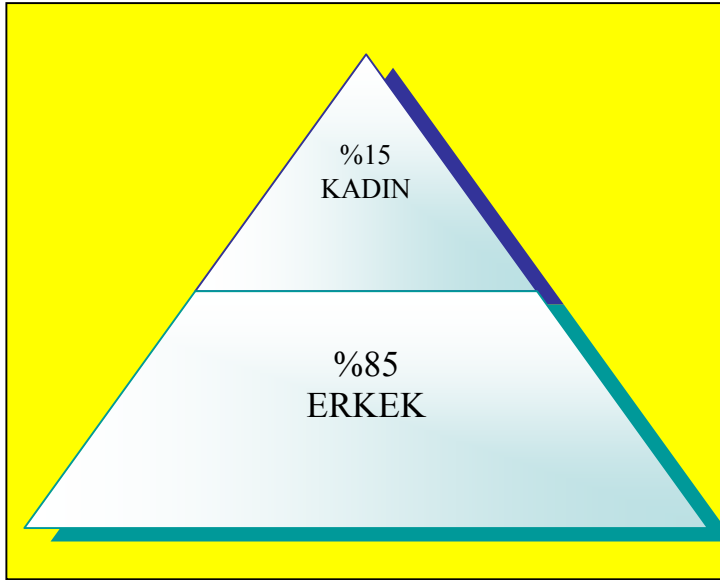
MMF: Mikofenolat Mofetil

≠ p değeri < 0,05 anlamlı

Çalışmaya alınan 20 hastanın yaş ortalaması 40,70±8,79 idi ve 3’ü kadındı (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2). Ortalama takip süreleri de 13, 65±6,81 ay olarak tespit edildi. Rejeksiyon tespit edilen Grup A’da yaş ortalaması 43,40±6,86 yıl ve bir hasta kadın iken, kontrol grubunda yaş ortalaması 38,20±8,24 yıl ve 2 hasta kadın idi. Yaş ortalaması (p=0,78) ve kadın cinsiyet (p=0,31) açısından anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 4.1. Hastaların yaşa göre dağılımı.



Şekil 4.2. Hastaların cinsiyet açısından dağılımı ($p < 0,05$).

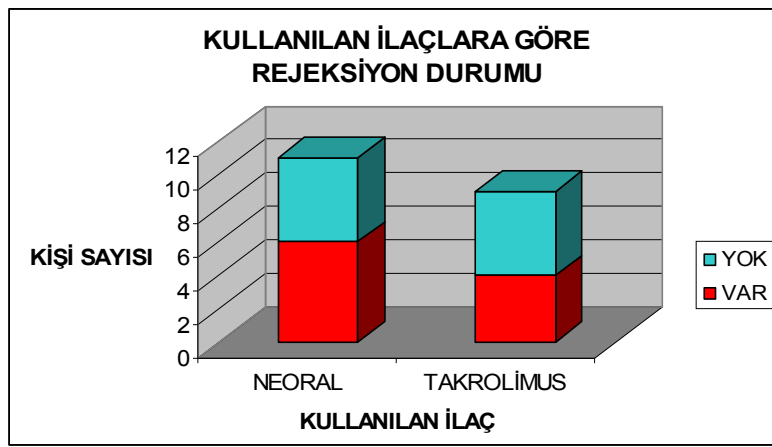
Her iki grubun takip süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,08$).

Rejeksiyon tanısı alan gruptaki 4 hasta Diyabetes Mellitus ve 3 hasta Hipertansiyon tedavisi almaktaydı. Kontrol grubundaki hastalarla (3 hastada diyabet ve 4 hastada hipertansiyon) kıyaslandığında diyabet ($p=0,70$) ve hipertansiyon ($p=0,70$) açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

İmmunsupressif tedavi açısından yapılan değerlendirmede kalsinörin inhibitörleri olarak Grup A'daki hastaların altısı siklosporin (2,5-5 mg/kg/gün P.O),

dördü ise takrolimus (2x5 mg/gün P.O) kullanmaktaydı. Kontrol grupta ise 5 hastaya siklosporin (5-10 mg/kg/gün P.O) ve 5 hastaya takrolimus (2x5 mg/gün P.O) başlanmış idi. Kalsinörin inhibitörü kullanım açısından her iki grupta anlamlı fark tespit edilmedi (siklosporin için $p=0,65$; takrolimus için $p=0,62$) (Şekil 4.3).

20 hastanın 15'i 2x0,5-1 gr/gün P.O. dozunda Mikofenolat Mofetil (MMF) kullanıyordu. Diğer 5 hastaya ise postoperatif birinci aydan sonra evorolimus başlanmıştı. MMF ve Evorolimus kullanımı açısından her iki grupta anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (MMF için $p=0,84$; evorolimus için $p=0,71$).



Şekil 4.3. Kalsinörin inhibitörlerine göre rejeksiyon durumu.

Kan grupları açısından bakıldığında rejeksiyon olan grupta sadece bir hasta O (+) kan grubunda idi. Kontrol grubunda ise 6 hastanın kan grubu O Rh(+) idi. Yapılan istatistiksel analizde sadece [O] kan grubu açısından anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$) (Çizelge 4.2).

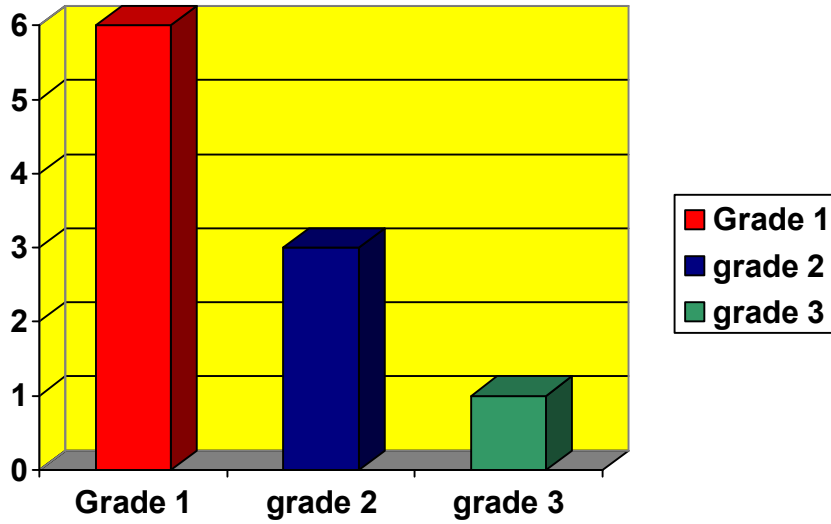
Çizelge 4.2. Kan gruplarının gruplara göre dağılımı.

O(+)	1	6	0,03
A(+)	4	2	0,68
B(+)	3	1	0,81
AB(+)	2	1	0,97

Rejeksiyon tanısı alan 10 hastanın başvuru semptomlarına bakıldığında 5 hastada nonspesifik semptomlar, 2 hastada kardiyak irritasyon semptomları ve bir hastada düşük debi semptomları mevcuttu. Diğer bir hasta ise asemptomatik idi. Nonspesifik semptomlardan en sık yorgunluk ve halsizlik gözlenirken, kardiyak irritasyon semptomları olarak da çarpıntı gözlemlendi. Düşük debi semptomları olan hastanın fonksiyonel kapasitesinin önceki poliklinik kontrolünde Klas-I iken başvurduğu esnada Klas-III olduğu tespit edildi.

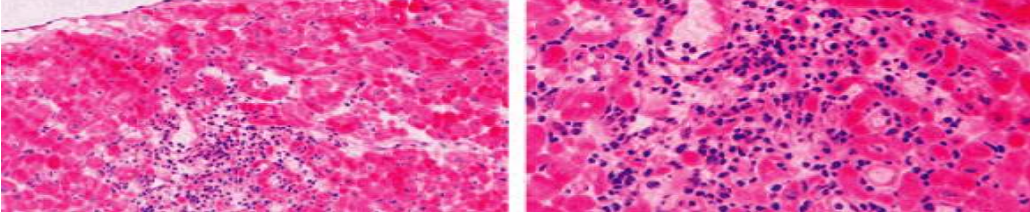
4.2. Endomiyokardiyal Biyopsi Bulguları

Çalışmaya alınan hastaların 6. ay kontrol biyopsileri değerlendirildi. 20 hastanın onunda rejeksiyon tespit edildi. Rejeksiyon sınıflaması için 2004 IHSIT Evrelemesi kullanıldı. Buna göre hastaların altısında Grade 1 (hafif), üçünde Grade 2 (orta) ve birinde Grade 3 (ciddi) rejeksiyon tespit edildi (Şekil 4.4 ve Resim 4.1)

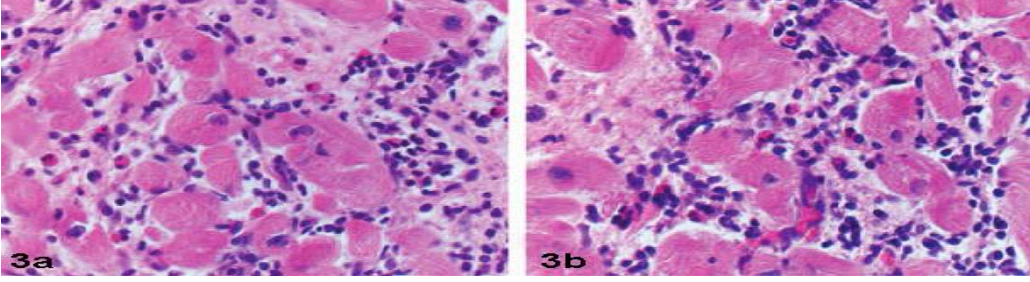


Şekil 4.4. Hasta sayısına göre rejeksiyon evrelemesi.

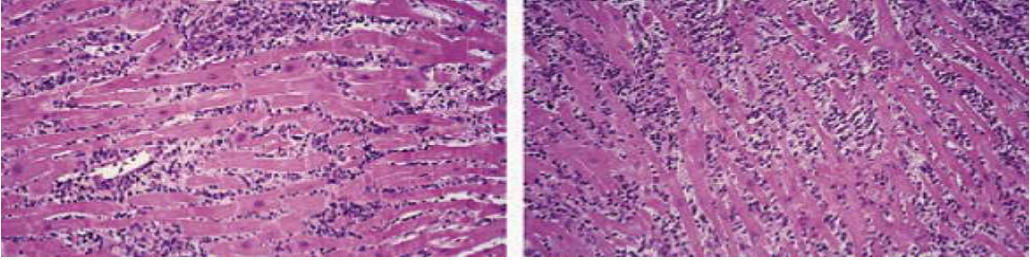
GR -1



GR-2



GR-3



Resim 4.1. Rejeksiyon tiplerinin histolojik görünümleri.

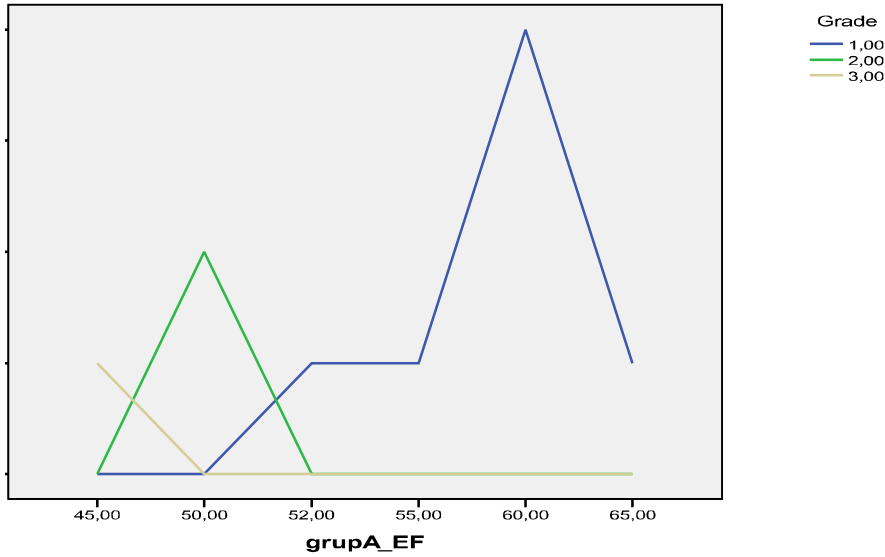
4.3. Noninvaziv Tetkikler

4.3.1. Ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografik olarak hastaların ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve pulmoner arter basınçları (PAB) ölçüldü, sol ventrikül kitlesi ve perikardiyal effüzyon varlığı değerlendirildi. EKO skorlaması için aşağıda belirtilen bulgular kullanıldı (58,66). İki veya daha çok bulgunun tespit edilmesi rejeksiyon lehine kabul edildi (4).

1. İnterventriküler septum ve arka duvar kalınlığında 4 mm'den fazla artış,
2. Miyokard ekojenitesinde artış,
3. Yeni gelişen perikard effüzyonu veya önceden olan effüzyonun miktarında artış,
4. Mitral kapak akımı basınç yarılanma zamanında %20'den fazla azalma,
5. Sol ventrikül (SV) izovolümetrik gevşeme zamanında %20'den fazla kısalma,
6. SV ejeksiyon zamanında %10'dan fazla azalma

Ejeksiyon fraksiyonlarının (EF) ortalaması alındığında Grup A'da $55,70 \pm 6,27$ iken, Grup B'de $60,00 \pm 4,08$ idi. Her iki grup arasında EF açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,19$). Rejeksiyon gelişmiş hastaların birinde EF %45 iken iki hastada da %50 olarak ölçüldü. EF'si %45 olan hasta, düşük debi semptomları ile başvuran hastaydı ve biyopsi sonucu Grade 3 olarak rapor edilmiş idi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Rejeksiyon derecelerine göre hastaların EF durumu.

Rejeksiyon gelişmiş olan grubun EKO'da ölçülen sistolik pulmoner arter basınçları (PAB), kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde tespit edildi. Pulmoner arter basınçlarının ortalama değeri Grup A'da $38,90 \pm 4,97$ mmHg iken kontrol grubunda $28,60 \pm 2,63$ mmHg idi. Her iki grup karşılaştırıldığında ölçülen sistolik PAB açısından istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p=0,05$) (Çizelge 4.3).

Hastaların EKO skorlamasında Grup A'da 4 hastanın EKO skoru 1 idi. Bu hastaların miyokard ekojenitesinde artış mevcuttu. EKO skoru 2 olan 4 hastada ise miyokard ekojenite artışı ve interventriküler septumda (İVS) 4 mm'den fazla kalınlık artışı vardı. Diğer 2 hastanın da EKO skoru 3 idi ve bu hastalarda miyokard ekojenite artışı ve İVS kalınlığında 4 mm'den fazla artışa ek olarak SV ejeksiyon zamanında %10'dan fazla azalma mevcuttu. Hastalarımızın hiçbirinde perikardiyal effüzyona rastlanmadı. EKO skoru açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edildi ($p=0,02$).

Hastalarımızın hiç birinde mitral kapak yetmezliği ve perikardiyal effüzyon tespit edilmedi ancak 20 hastanın 15'inde hafif derecede ve beşinde orta derecede triküspit yetmezliği mevcuttu. Beş hastanın tümünün Grup A'da olduğu görüldü.

Çizelge 4.3. Hastaların EKO bulguları ve EKO skorlaması.

	EF	55,70±6,27	60,00±4,08	0,19
	PAB	38,90±4,97	28,60±2,63	0,05
EKO SKORU				
1	4 (%40)	0		
2	4 (%40)	0		
3	2 (%20)	0		0,02
4	0	0		
5	0	0		
6	0	0		

PAB: Sistolik değerlerde pulmoner arter basıncı; EF: ejeksiyon fraksiyonu

4.3.2. Elektrokardiyografi

Hastaların altılı göğüs ve üç ekstremitte derivasyonlu EKG'leri çekildi. Kardiyak irritasyon semptomları ile başvuran iki (%20) hastada atriyal fibrilasyon (AF) tespit edildi. Bu iki hastanın EMB sonucu Grade II rejeksiyon idi. Grade III rejeksiyon saptanan düşük debi semptomları ile başvuran hastanın ise göğüs derivasyonlardaki QRS voltajında %20 oranında azalma tespit edildi. Rejeksiyon olmayan kontrol grubunda herhangi bir EKG değişikliği saptanmadı. EKG açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$).

4.3.3. Biyokimyasal bulgular

Kliniğimize yatırılan hastaların biyokimyasal ve infeksiyon parametreleri olarak hemoglobin, lökosit, sedimentasyon, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Troponin, pro-BNP değerleri ve CMV antijenemi sonuçları kaydedildi.

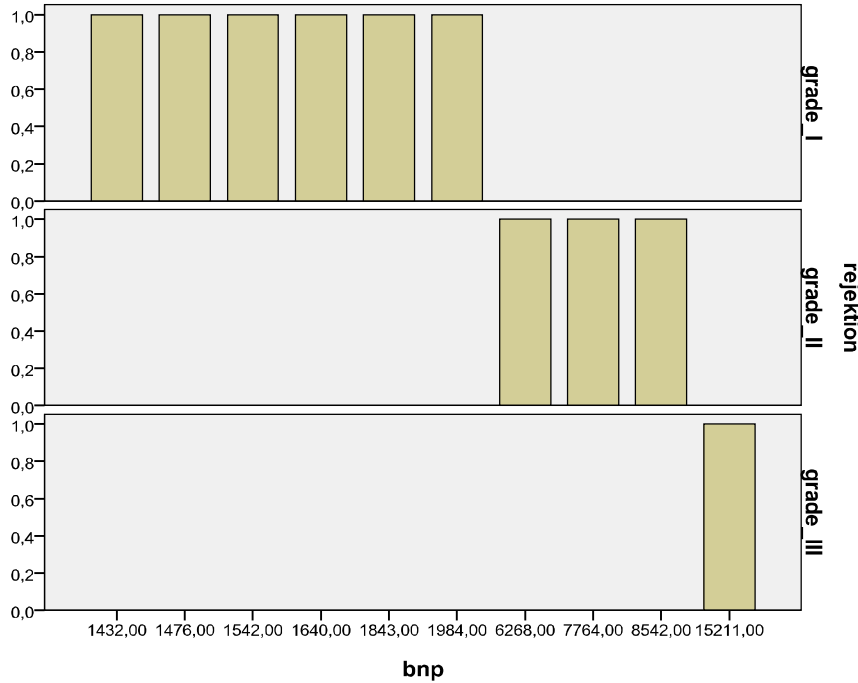
Her iki gruptaki tüm hastaların sitomegalovirüs antijenemi testleri negatif olduğundan istatistiksel olarak çalışılmadı.

Rejeksiyon grubundaki iki hastanın hemoglobin seviyesi 10 mg/dl idi ve demir tedavisi almaktaydı. Grup A'daki hastaların lökosit sayıları kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak anlamlı fark yoktu ($p=0,19$). Bir hastanın lökosit sayısı 12 bin seviyelerindeydi ve bu hastada grade 3 rejeksiyon mevcuttu. Ayrıca bu hastanın

sedimentasyon hızı 32 mm/h iken CRP seviyesi 4'ün üzerinde idi. Tüm hastaların karaciğer ve renal fonksiyon testleri normal sınırlarda bulundu (Çizelge 4.4).

Rejeksiyon olan grupta kardiyak enzimlerden troponinin değeri ortalama $0,18 \pm 0,02$ ng/ml olarak ölçüldü. Kabul edilen normal değerlere (0,01-0,1 ng/ml) göre rejeksiyon grubunda ölçülen değer kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark bulunmadı.

Pro-BNP açısından bakıldığında rejeksiyon tanısı olan grupta pro-BNP değerlerinin çok yüksek seyrettiği tespit edildi. Rejeksiyon evresi arttıkça BNP düzeylerinin de yükseldiği izlendi. BNP, Grade 1 rejeksiyonu olan hastalarda 1432-1984 pg/ml seviyelerinde iken Grade 2 rejeksiyonda 6268-8542 pg/ml ve Grade 3 rejeksiyon olan hastada da 15211 pg/ml seviyelerindeydi. Rejeksiyon durumuna göre BNP'nin yükselmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$) (Şekil 4.6). Kontrol grubunda ise BNP seviyeleri 500 pg/ml altında ölçüldü. Pro-BNP değerleri her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).



Şekil 4.6. Rejeksiyon seviyesine göre BNP değerleri.

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği mortalite ve morbiditesi yüksek olan, hastanın yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Medikal tedaviye ve son yıllarda geliştirilen destek cihazlara rağmen prognozu halen kötüdür. Kalp yetmezlikli hastaların her yıl %10'unda klinik durum son dönem kalp yetmezliğine ilerler. Kalp transplantasyonu bu grup hastalarda hayatta kalma oranına olumlu etkisi olan ve hastanın yaşam kalitesini arttıran etkin bir tedavi yöntemidir (1).

Kalp naklinin başarısı, erken-orta-uzun dönem hayatta kalım sonuçları ve yaşam kalitesi ile birlikte değerlendirilir. Son 25 yıldaki gelişmeler kalp transplantasyonunu takip eden ilk üç ay içerisinde görülen komplikasyonların (erken greft yetmezliği, enfeksiyon, rejeksiyon) neden olabileceği mortaliteyi dramatik olarak düşürmüştü de, kalp naklinin erken başarısının esas belirleyicisi ilk bir yıllık hayatta kalım oranıdır.

Transplantasyon sonrası önemli mortalite ve morbidite nedenleri; akut rejeksiyon, enfeksiyonlar, geç dönemde transplant koroner arter hastalığı, immünsüpresif ilaçlara bağlı böbrek yetmezliği ve malignitelerdir (2). Stanford Üniversitesine ait 30 yıllık analizde, transplantasyon sonrası 1,5 ve 10 yıllık yaşam oranları sırasıyla %85, %68, %46 olarak bildirilmektedir (1).

Akut rejeksiyon atağı ilk bir yıl içerisinde hastaların %40'ında bir kez, %23'ünde ise birden fazla gelişmektedir ve çoğu asemptomatiktir (3). İmmünsüpresif tedavideki gelişmelere rağmen, transplantasyondan sonra izlenen ölümlerin %17-30'undan akut rejeksiyon sorumludur (38).

Bizim çalışmamızda 30 hasta taranmış olmasına rağmen çalışmamızın kriterlerine uygun olan 20 hasta çalışmaya alındı ve bu hastaların 10'unda (%50) rejeksiyon tespit edildi.

Billingham ve ark.'na göre (12), akut rejeksiyon, kalp transplantasyonundan sonraki ilk yılda görülen ölümlerin %25'inden sorumlu tutulmaktadır. ISHLT'nin 2009 verilerine göre akut rejeksiyona bağlı mortalite oranı ilk ay %6,4 iken ilk yıl için bu oran %12,2 olarak açıklanmıştır (41). Bizim çalışmamızda akut rejeksiyona bağlı ilk yıl mortaliteye rastlanılmamıştır.

Akut rejeksiyon hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılır (42). Bu konuda 1987 yılında Billingham tarafından ilk olmak üzere, Hannover, Texas, ACC ve 1990 yılında ISHLT tarafından yapılan, daha sonra 2001 yılında Banff Allograft Pathology Group patoloğları, kalp cerrahları ve kardiyologları tarafından yeniden düzenlenen sınıflamalar yapılmıştır (50). Çalışmamızda rejeksiyon evrelemesinde 2004 yılı ISHLT rejeksiyon sınıflaması kullanılmıştır (114). Buna evrelemeye göre 6 hastada hafif (grade I), 3 hastada orta (grade II) ve bir hastada da ciddi (grade III) rejeksiyon saptadık.

Kalp transplantasyonu yapılmış olan hastalarda akut rejeksiyon klinik olarak genellikle asemptomatik seyretmektedir. Asemptomatik seyretmeyen hastalarda semptomlar değişken olmakta ve nonspesifik, kardiyak irritasyon ve düşük kardiyak debi semptomları şeklinde görülmektedir (115). Özbaran ve ark.'nın (116) retrospektif çalışmasında kalp nakli yapılmış hastaların rejeksiyon %31 in de gelişmiş ve bu hastalarda rejeksiyon tanısı düzenli aralıklarla yapılan EMB ile saptandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmada rejeksiyon tanısı alan 10 hastanın başvuru semptomlarına bakıldığında 5 hastada nonspesifik semptomlar, 2 hastada kardiyak irritasyon semptomları ve bir hastada düşük debi semptomları mevcuttu. Diğer bir hasta ise asemptomatik idi. Nonspesifik semptomlardan en sık yorgunluk ve halsizlik gözlenirken, kardiyak irritasyon semptomları olarak da çarpıntı gözlemlendi.

Akut rejeksiyon gelişimi açısından risk faktörleri tanımlanmıştır (115). Bu risk faktörleri arasında genç yaş, kadın hasta, genç ve kadın donör kalbi, human lökosit antijen uyumsuzluğu, [O] dışındaki kan grubu, reaktif antikor panel testinin >%10 olması, CMV enfeksiyonu sayılmaktadır. Faggian ve ark.'nın yaptıkları farklı bir çalışmada da kalp transplantasyonu yapılmış 56 hastanın 23'ünde akut rejeksiyon tespit edilmiş ve bu hastaların daha genç yaş ve kadın hasta grubunda olduğu belirtilmiştir (117).

Bizim çalışmamızda, rejeksiyon tanısı almayan kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması (38,20±8,27), rejeksiyon tanısı alan hastalara (43,40±6,86) göre daha az olduğu görüldü ancak bu fark anlamlı bulunmadı (p=0,78). Yaş aralığına göre rejeksiyon görülme oranına bakıldığında 41 yaş altında %40, 41-50 yaş arasındaki hastalarında da %50 olduğu belirlendi. Ancak bu durumun da istatistiksel olarak farklı olmadığı değerlendirildi (Şekil 4.1) Çalışmaya alınan 20 hastanın üçü kadın cinsiyetindeydi ve bunlardan sadece birinde (%10) akut

rejeksiyon tespit edildi. Kadın cinsiyeti açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0,31$) her iki gruptaki kadın ve erkek cinsiyeti arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Hastalarımızın hiç birinde ABO kan grubu ve human lökosit antijen uygunsuzluğu yoktu ve tüm hastalarımızın kontrol CMV antijenemi testleri negatif idi. [O] dışındaki kan grubundaki hastalarda rejeksiyon gelişme riskinin yüksek olduğu bazı kaynaklarda belirtilmektedir (115). Rejeksiyon gelişmiş Grup A'daki hastalarımızın sadece birinin (%10) kan grubu [O] iken, kontrol grubunda bu oran %60 idi. Kan grubu açısından değerlendirildiğinde bu farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,03$).

Transplantasyon öncesi dönemde Diyabetes Mellitus ve sistemik hipertansiyon tedavisi alan hastalarda akut rejeksiyon riskinin olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durumun daha çok kardiyovasküler hastalık riskini arttırması, endotel sistemin etkilenmesi, uç organ hasarı, sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasıyla ilgili olabileceği belirtilmektedir (118,119). Bizim çalışmamızda rejeksiyon tanısı alan gruptaki 4 hasta Diyabetes Mellitus ve 3 hasta hipertansiyon tedavisi almaktaydı. Kontrol grubundaki hastalarla (3 hastada diyabet ve 4 hastada hipertansiyon) kıyaslandığında diyabet ($p=0,70$) ve hipertansiyon ($p=0,70$) açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Solid organ transplantasyonlarının immünosupressif tedavisinde vazgeçilemez konumundaki siklosporin ve takrolimus, kalsinörin inhibitörleri olarak bilinmektedirler. Takrolimusun rejeksiyonu önleme ve tedavi etmedeki etkisi siklosporine göre biraz daha yüksektir (120). Çalışmamızda, immünosupressif tedavi açısından yapılan değerlendirmede kalsinörin inhibitörleri olarak Grup A'daki hastaların altısı siklosporin (2,5-5 mg/kg/gün P.O), dördü ise takrolimus kullanmaktaydı. Kontrol grupta ise 5 hastaya siklosporin (5-10 mg/kg/gün P.O) ve 5 hastaya takrolimus başlanmış idi. Hastaların ilaç dozları günlük alınan kan düzeylerine göre belirlenmiştir. Kalsinörin inhibitörü kullanım açısından her iki grupta anlamlı fark tespit edilmedi (siklosporin için $p=0,65$; takrolimus için $p=0,62$) (Şekil 4.3).

Akut rejeksiyon tanısını koymak için kullanılan testlerin, ideal bir test olması için bazı özellikleri taşıyor olması gerekmektedir. Tekrarlanabilir, yüksek

özgüllükte ve duyarlılıkta olması, rejeksiyon tedavisine yanıtı tespit edebilmesi, düşük maliyetli olması ve rejeksiyon ile enfeksiyonu ayırt edebilmesi bu özelliklerden bazılarıdır (44). ISHLT, kardiyak rejeksiyon evreleme sistemine göre, endomiyokardiyal biyopsi (EMB) örneklerinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi, rejeksiyonun izlenmesinde standart yöntem olmuştur (12,46,47). Endomiyokardiyal biyopsilerin ne sıklıkla yapılacağı konusunda tam bir fikir birliği oluşmamıştır. Transplantasyon sonrası ilk 3 aylık dönemde, ikinci, dördüncü, sekizinci ve on ikinci haftalarda, sonrasında ise altıncı ve on ikinci ayda yenilenen biyopsiler ile rejeksiyon taraması kabul edilmiş yöntemdir (40,115). Endomiyokardiyal biyopsi, vena jugularis interna, sağ subklavyan veya sağ femoral ven yoluyla sağ ventriküle ulaşarak yapılır. Çalışmaya alınan hastaların kontrol EMB'si için tümünde sağ juguler ven tercih edildi ve 50 cm'lik biyopsi forseps kullanıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 6.hafta kontrol biyopsileri değerlendirildi. Çalışmaya alınan 32 hastanın onunda rejeksiyon tespit edildi. Rejeksiyon sınıflaması için 2004 IHSLT Evrelemesi kullanıldı (12,114) (Çizelge 2.5). Buna göre hastaların altısında Grade 1 (hafif), üçünde Grade 2 (orta) ve birinde Grade 3 (ciddi) rejeksiyon tespit edildi (Şekil 4.4 ve Resim 4.1).

Endomiyokardiyal biyopsi işlemi invaziv bir yöntem olması nedeniyle komplikasyon gelişme riski her zaman vardır. Bu komplikasyonlardan bazıları; sağ ventrikül perforasyonu, perikardiyal tamponat, pnömotoraks, triküspit kapak yaralanması ve ventriküler aritmilerdir (115). Kontrol EMB yapılan hastalarımızın hiç birinde komplikasyon gelişmedi.

Akut rejeksiyon tanısında EMB altın standart olmasına rağmen, invaziv bir yöntem olması ve komplikasyon riski nedeniyle noninvaziv yöntemlerin duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılmıştır (4). Bu yöntemler ekokardiyografi, elektrokardiyografi, sitoimmünolojik monitörizasyon allo-map, radyolojik ve sintigrafik tetkiklerle çeşitli biyokimyasal parametrelerdir.

Akut rejeksiyon taramasında en sık kullanılan noninvaziv yöntem ekokardiyografidir (121). Özellikle ekokardiyografik metodlardan M-mod, iki boyutlu EKO, doku Doppler görüntüleme (TDI) ve stres ekokardiyografisi, "Integrated Backscatter" (IBS) akut rejeksiyonların ve vaskülopatinin tanısında kullanılmaktadırlar.

M-mod ekokardiyografik incelemede dikkati çeken en önemli özellik septal duvarın anormal hareketidir. Diğer kardiyak cerrahilerden sonra görüldüğü gibi transplantasyon sonrasında da paradoksik septal hareket sıklıkla izlenmektedir. Normal olgulara göre septal duvarın kalınlaşmasının da azaldığı bildirilmiştir (122). Yine bu olgularda sol atriyumun daha geniş olduğu gözlenmektedir. Alıcı ve verici atriyumlarının organize olmayan kontraksiyonları, sol ventrikül arka duvar ve mitral kapağın hareketlerini etkilemektedir. Sistol sonunda oluşan alıcı atriyum kontraksiyonu mitral kapağın erken açılmasına neden olurken, diyastol sonunda oluşan alıcı ve verici atriyumlarının kontraksiyonu mitral kapak hareketini arttırmaktadır (123).

İki boyutlu ekokardiyografide saptanan en önemli bulgu, biatriyal anastomoz cerrahi tekniğine bağlı olarak görüntülenen sütür çizgileridir. Bu bulgu apikal dört boşluk kesitinde en iyi görüntülenir. Cerrahi teknik nedeni ile her iki atriyum geniş olarak izlenir. Alıcı ve verici atriyumların farklı elektriksel ve mekanik aktivitelerine bağlı olarak atriyal fonksiyonlar bozulmuştur. Bouchart ve ark.'nın (124) yaptığı bir çalışmada standart teknik kullanılarak yapılan kalp transplantasyonunda 65 hastanın 32'sinde sol atriyal spontan ekokontrast, 17'sinde sol atriyal trombus saptanırken, bikaval ve pulmoner venöz anastomoz ile total kalp transplantasyonu uygulanan 30 hastanın hiçbirinde sol atriyumda spontan ekokontrast ya da trombus saptanmamıştır. Akut rejeksiyonda sol ventrikül kitlesinde artış hem erişkin, hem de pediatrik hasta grubunda tanımlanmıştır. Önceki çalışmalarda sol ventrikül arka duvarındaki artışın akut rejeksiyon ile ilişkili olduğu ve tedaviden sonra bunun gerilediği ortaya konmuştur. Ancak bu bulgunun yalancı pozitiflik değerinin yüksek olduğu ve akut rejeksiyonun izleminde yeterli olmadığı kabul görmüştür (64,125).

Gill ve ark. (127) ile Czerska ve ark. (128) yaptıkları çalışmalarda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının akut rejeksiyonun ancak ileri dönemlerinde bozulabileceğini, buna bağlı olarak ejeksiyon fraksiyonunun düşebileceğini bildirmişlerdir. Pulmoner arter basıncının yükselmesinin sol ventrikül disfonksiyonundan ziyade daha çok sağ ventrikül disfonksiyonu durumlarında olacağını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda grade 2 ve grade 3 rejeksiyon gelişmiş olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunu kontrol grubuna göre daha az bulmamıza rağmen

istatistiksel olarak anlamlı bulmadık ($p=0,19$). Rejeksiyon gelişmiş hastaların birinde EF %45 iken, iki hastada da %50 olarak ölçüldü. EF'si %45 olan hasta, düşük debi semptomları ile başvuran hastaydı ve biyopsi sonucu Grade 3 olarak rapor edilmiş idi (Şekil 4.5).

Grade 2 ve grade 3 rejeksiyon gelişmiş olan grubun EKO'da ölçülen sistolik pulmoner arter basınçları (PAB), kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde tespit edildi. Pulmoner arter basınçlarının ortalama değeri Grup A'da $38,90 \pm 4,97$ mmHg iken, kontrol grubunda $28,60 \pm 2,63$ mmHg idi. Her iki grup karşılaştırıldığında ölçülen sistolik PAB açısından istatistiksel fark anlamlı bulundu ($p=0,05$) (Çizelge 4.3). Ayrıca 20 hastanın 15'inde hafif derecede ve beşinde orta derecede triküspit yetmezliği mevcuttu. Beş hastanın tümünün Grup A'da olduğu görüldü. Bu durum triküspit yetmezliğine ve rejeksiyonun hangi aşamasında olursa olsun gelişen hücrel inflamasyon sonucunda kardiyovasküler fizyolojisinin bozulmasına bağlı olabilir.

Ekokardiyografik olarak tanımlanan parametreler tek başlarına yeterli olmamalarına karşın, beraber kullanıldıklarında akut rejeksiyonu ortaya koymada yararlı olabilmektedirler. Boucek ve ark.'nın (53,54,126) yaptıkları çeşitli çalışmalarda M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografik bulgulardan; sol ventrikül diyastolik volümü ve diyastolik doluş hızı, arka duvar incelme ve kasılma hızı, sol ventrikül kitlesi ve sistolik fonksiyonlarında olan değişikliklerle beraber değerlendirildiğinde akut rejeksiyonu ortaya koymada sensitivitenin %100, pozitif prediktif değerinin ise %77 olduğu bildirilmiştir. Bu parametreler çerçevesinde Ciliberto ve ark. (58,66) akut rejeksiyonda ekokardiyografik tanı için bir algoritma geliştirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastaların ekokardiyografileri EMB ile eş zamanlı çekilmiştir. Ciliberto ve ark.'nın kriterleri baz alınarak EKO skorlaması yapıldı. Her bir parametre için 1 puan verildi. İki veya daha fazla kriter rejeksiyon lehine kabul edilerek istatistiksel çalışma yapıldı (Çizelge 4.3). Hastalarımızda en çok miyokard ekojenite artışı ve interventriküler septumda (İVS) 4 mm'den fazla kalınlık artışı tespit edildi. EKO skorunun istatistiksel olarak akut rejeksiyon olan grupta anlamlı olduğu görüldü ($p=0,02$). Hastalarımızın hiç birinde mitral kapak yetmezliği, atriyal trombus ve perikardiyal effüzyon yoktu.

Kalp transplantasyonlu hastalarda elektrokardiyografide görülebilecek aritmi, QRS dalga paterninde değişiklik, [p] ve [T] dalgalarındaki değişiklikler akut rejeksiyon lehine değerlendirilebilir (67). Scott ve ark.'nın (68) çalışmasında kalp transplantasyonu yapılmış 104 hasta taranmış ve aritmi gelişmiş 3 hastada ciddi rejeksiyon tespit edilmiştir. Aynı çalışmada airtmi gelişen 4 hastada ani ölüm izlenmiştir. Romhilt ve ark. (129) ise kalp nakli yapılmış 13 hastanın %23'ünde aritmiye bağlı ani ölüm geliştiğini ve bu hastaların yapılan postmortem miyokardiyal biyopsilerinde yaygın miyosit nekrozunun tespit edildiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kardiyak irritasyon semptomları ile başvuran iki (%20) hastada atriyal fibrilasyon (AF) tespit edildi. Bu iki hastanın EMB sonucu Grade II rejeksiyon idi. Grade III rejeksiyon saptanan düşük debi semptomları ile başvuran hastanın ise göğüs derivasyonlardaki QRS voltajında %20 oranında azalma tespit edildi. EKG değişiklikleri kontrol grubunda görülmemesine rağmen istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

EKO ve EKG bulgularına ek olarak rejeksiyon tanısına yardımcı olan biyokimyasal parametrelerle ilgili de çalışmalar yapılmıştır. Bu parametreler arasında en sık kullanılanlar Troponin, CRP ve pro-BNP'dir. ISHLT'nin 2010 Kalp Transplantasyonu Rehberi'ne göre (130) bu parametrelerin akut rejeksiyon tanı ve takibinde kullanılması önerilmemekte (kanıt düzeyi C) ancak bu parametrelerin hastaları biyopsiye yönlendirmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte infeksiyon ve inflamasyon parametrelerinin de düzenli olarak (lökosit ve sedimentasyon hızı) ölçülmesi gerektiği önerilmektedir.

Ganji ve ark.'nın (131) yaptığı çalışmada akut rejeksiyon gelişmiş hastalarda lökosit ve sedimentasyon seviyelerinde yükselmenin rejeksiyondan çok infeksiyona bağlı olabileceğini yorumlamışlardır. Başka bir çalışmada ise bu değerlerin bakteriyelden ziyade viral infeksiyonlarda artış gösterdiği bildirilmiştir (132). Bizim çalışmamızda rejeksiyon grubundaki hastaların lökosit sayıları ($9,65\pm2,72$ bin) ve eritrosit sedimentasyon hızı ($24,11\pm8,17$) kontrol grubuna göre daha yüksekti ancak anlamlı fark yoktu (lökosit için $p=0,19$; sedim için $p=0,32$). Bir hastanın lökosit sayısı 12 bin seviyelerindeydi ve bu hastada grade 3 rejeksiyon mevcuttu. Ayrıca bu hastanın sedimentasyon hızı 32 mm/h iken CRP seviyesi 4'ün üzerinde idi.

C-reaktif protein (CRP), akut inflamasyon durumlarında en hızlı yükselen, yarılanma ömrü 48 saat olan bir akut faz reaktanıdır. Gelder ve ark.'nın (133) çalışmasında akut rejeksiyon oranı CRP seviyesi <1 iken %17, CRP >2 iken %28 olarak saptanmış ancak anlamlı olmadığını bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar tespit ettik. Rejeksiyon olan grupta CRP ortalaması $3,58 \pm 1,18$ iken kontrol grubunda bu değer $1,33 \pm 0,35$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,11$).

Kardiyak troponin I ve T miyokard kasılma işleminin bileşenleri olup, miyokard zedelenmesini gösteren biyokimyasal belirteçlerdir. Dengler ve ark.'nın (79) çalışmasında, rejeksiyon derecesine bağlı olarak troponin T düzeylerinde yükselme saptanmış ancak Mullen ve ark. ise (80), troponin T ve I düzeylerinin, rejeksiyondan çok, verici kalbin iskemi süresi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise rejeksiyon olan grupta troponin T değeri ortalama $0,18 \pm 0,02$ ng/ml olarak ölçüldü. Kabul edilen normal değerlere ($0,01-0,1$ ng/ml) göre rejeksiyon grubunda ölçülen değer kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı fark bulunmadı ($p=0,13$).

Brain Natriüretik Peptid (BNP), ventriküler miyositlerde sentez edilen ve ventriküler stres ile transmural basınç artışı ile salınan nöroendokrin bir peptiddir (89). BNP seviyesinin miyokard disfonksiyonu olan kalp yetmezliği durumunda yükselmesinin keşfinden sonra yapılan çalışmalarda, kalp transplantasyonundan sonra ventrikül fonksiyonlarının takibinde de kullanılabileceği rapor edilmiştir (106-111).

Shaw ve ark. (134) yaptıkları çalışmada BNP'nin salınımının kalp transplantasyonu sonrasında farklılık gösterdiğini, bu durumun BNP sekresyonunun immunosistem ile etkileşim halinde olmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir.

Cuppoletti ve ark. (136), çalışmaya aldıkları 51 hastaya 137 EMB uygulamışlar, 10 biyopside grade 3 akut rejeksiyon tespit etmişlerdir. Eş zamanlı BNP seviyelerinin ortalama 1886 ± 3026 pg/mL kadar yükseldiğini bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmaya aldıkları retransplant yapılmış 24 hastada ise gelişen akut rejeksiyonun daha ciddi olduğunu ve yükselen BNP seviyelerinin anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir.

Garrido ve ark.'nın (137) çalışmasında 50 hastaya 259 rutin EMB uygulanmış ve her biyopsi esnasında seri BNP ölçümü yapılmıştır. Bu çalışmada

önceki biyopside ölçülen BNP seviyesi kullanılarak mutlak BNP değeri hesaplanmış (yeni ölçülen BNP ile önceki biyopside ölçülen BNP farkının önceki biyopside ölçülen BNP'ye oranı) ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Rejeksiyon gelişmiş hastalarda mutlak BNP seviyelerinin (ortalama 106 pg/ml) rejeksiyon gelişmemiş hastalara göre (ortalama 90 pg/ml) anlamlı olduğu ($p<0,001$) bildirilmiştir. Mutlak BNP değerlerinin yanı sıra rejeksiyon gelişmiş hastalarda sistolik pulmoner arter basıncı ($p<0,001$), kreatinin ($p=0,001$) ve yaş ($p<0,001$) açısından da anlamlı olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da rejeksiyon tanısı alan Grup A'da BNP seviyelerinin ($4770,02\pm4630,68$) kontrol grubuna göre ($468,00\pm318,00$) oldukça yüksek olduğunu tespit ettik ve bu farkı anlamlı bulduk ($p<0,01$). Bu sonuç Garrido ve ark.'nın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Şekil 4.3'de gösterildiği gibi rejeksiyon grubunda ölçülen BNP değerlerinin rejeksiyonun evresi ile ilgili olarak arttığını saptadık (Grade 1 rejeksiyonu olan hastalarda 1432-1984 pg/ml seviyelerinde iken Grade 2 rejeksiyonda 6268-8542 pg/ml ve Grade 3 rejeksiyon olan hastada da 15211 pg/ml). Buna göre rejeksiyonun ciddiyetine göre BNP seviyesinin artışını istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p=0,03$).

Hasta sayımız az olsa da yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre; noninvaziv tetkiklerin akut rejeksiyonun kesin tanısında hala altın standart yöntem olan EMB'nin yerini tutmayacağını ancak elde edilecek sonuçların rejeksiyonu yüksek oranda düşündürebilir nitelikli olduğunu saptadık.

6. SONUÇLAR

Noninvaziv yöntemlerin ve biyokimyasal belirteçlerin EMB'nin yerini alabileceği beklenmemeli, tanıda yardımcı ve yönlendirici olabilecekleri de akılda tutulmalıdır. Yine de yapılacak daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Hastaların yakın takibi ve noninvaziv tetkiklerin birlikte kullanılabilirliği ile klinik deneyimin sağlanması akut rejeksiyonun erken tanısını kolaylaştıracak ve EMB'nin sıklığını azaltacak metodlardır.

7. ÖZET

Kalp yetersizliği mortalite ve morbiditesi yüksek olan, hastanın yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Medikal tedaviye ve son yıllarda geliştirilen destek cihazlara rağmen prognozu halen kötüdür. Kalp yetmezlikli hastaların her yıl %10'unda klinik durum son dönem kalp yetmezliğine ilerler. Kalp transplantasyonu bu grup hastalarda hayatta kalma oranına olumlu etkisi olan ve hastanın yaşam kalitesini arttıran etkin bir tedavi yöntemidir.

Transplantasyon sonrası önemli mortalite ve morbidite nedenleri; akut rejeksiyon, infeksiyonlar, geç dönemde transplant koroner arter hastalığı, immünsüpresif ilaçlara bağlı böbrek yetmezliği ve malignitelerdir.

Günümüzde rejeksiyonu saptamak için kullanılan altın standart metod endomiyokardiyal biyopsidir. Ancak invaziv ve pahalı bir yöntem olması, bu metodun en önemli dezavantajlarıdır. Bu nedenle, rejeksiyonu saptamak için kullanılabilecek alternatif yöntemler ve rejeksiyon düşündürebilecek bir takım biyokimyasal belirteçler üzerinde yapılan çalışmalar, giderek artmaktadır.

Hasta sayımız az olsa da yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre; noninvaziv tetkiklerin akut rejeksiyonun kesin tanısında hala altın standart yöntem olan EMB'nin yerini tutmayacağını ancak elde edilecek sonuçların rejeksiyonu yüksek oranda düşündürebilir nitelikli olduğunu saptadık. Hastaların yakın takibi ve noninvaziv tetkiklerin birlikte kullanılabilirliği ile klinik deneyimin sağlanması akut rejeksiyonun erken tanısını kolaylaştıracak ve EMB'nin sıklığını azaltacak metodlardır.

Noninvaziv yöntemlerin ve biyokimyasal belirteçlerin EMB'nin yerini alabileceği beklenmemeli, tanıda yardımcı ve yönlendirici olabilecekleri de akılda tutulmalıdır. Yine de yapılacak daha geniş ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu aşıkardır.

Anahtar kelimeler: Kalp transplantasyonu, akut rejeksiyon, pro-BNP, endomiyokardial biopsi.

8. ABSTRACT

The comparison between endomyocardial biopsy results and blood pro-BNP level to diagnose acute rejection at hearth transplant patients

Heart failure is still with high mortality and morbidity. It decreases the life quality of the patient. Despite medical therapy and assist devices that developed recently, it has still bad prognosis. Every year, every 10% of heart failure patients proceed to end-stage disease. Heart transplantation is an effective method of tratment which increases the survival and life quality of those patients.

The most important reasons of mortality and morbidity after heart transplantation are; acute rejection, infections, malignencies, coronary allograft vasculopathy and renal insufficiency due to immunosuppressive drugs.

Endomyocardial biopsy is still the gold standart method to diagnose rejection. Because this is an expensive and invasive method, resaerches to improve an alternative mehod are increasing.

Although this study is made with a small number of patients, it showed us that, non-invasive examinations can not be an alternative to endomyocardial biopsy which is stil gold standart. But the results of those examinations can be suspicious for rejection. The close follow-up of patients and usage of those non invasive examination methods with clinical experience, can be important fort the early rejection diagnosis and can decrease the total number of endomyocardial biopsies.

Those non-invasive methods are not alternative methods for endomyocardial biopsies, but they can be helpful and guiding. Its obvious that, more extensive and prospective studies are needed to estimate the value of those methods

Key words: Hearth transplant, acute rejection, pro-BNP, endomyocardial biopsy.

9. KAYNAKLAR

1. Robbins RC, Barlow CW, Oyer PE. Thirty years of cardiac ransplantation at Stanford University. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 939-5.
2. John R, Rajasinghe HA, Chen JM. Long-term outcomes after cardiac transplantation: An experience based on different eras of immunosuppressive therapy. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 440-9.
3. Gölbaşı İ, Türkay C, Gülmez H, Erbasan O, Yurtman V, Belgi A, Kabukçu M, Mete A, Bayezid Ö. Ortotopik Kalp Transplantasyonu Sonrasında Gelişen Komplikasyonlar. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2003; 11: 85-90.
4. Belgi ve ark. Kalp Transplantasyonu ve Akut Rejeksiyon Tanısında Noninvazif Yöntemler. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 245-51.
5. Kemkes DM, Schüetz A, Engel HM. Noninvasive methods of rejection diagnosis after heart transplantation. *J Heart Transplant* 1992; 11: 221-31.
6. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
7. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-39.
8. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic occuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91: 606-12.
9. Masters R, Davies R, Veinot J, Hendry P. Discordinate modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation* 1999; 100: 287-91.
10. Geny B, Follenius M, Epailly E, Charpentier A, Brandenberr G, Eisenman B, Haberey P. Transiet reduction without normalization of brain natriuretic peptide early after heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 473-5.
11. Hunt SA. Current status of cardiac transplantation. *JAMA* 1998; 280: 1692-8.
12. Billingham ME, Cary NR, Hammond ME. A working formulation for the standardization of normenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: Heart Rejection Study Group. *J Heart Transplant* 1990; 9: 587-93.
13. DeCamppli WM, Luikart H, Hunt S, Stinson EB. Characteristics of patients surviving more than ten years after cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1103-15.
14. Bourge RC, Naftel DC, Costanzo-Nordin MR, Kirklin JK, Young JB, Kubo SH, et al. Pre-transplantation risk factors for death after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Transplant Cardiologists Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 549-62.

15. Rodeheffer RJ, Naftel DC, Stevenson LW, Porter CB, Young JB, Miller LW, et al. Secular trends in cardiac transplant recipient and donor management in the United States, 1990 to 1994. A multiinstitutional study. Cardiac Transplant Research Database Group. *Circulation* 1996; 94: 2883-9.
16. John R, Rajasinghe H, Chen JM, Weinberg AD, Sinha P, Itescu S, Lietz K, et al. Impact of current management practices on early and late death in more than 500 consecutive cardiac transplant recipients. *Ann Surg* 2000; 232: 302-11.
17. Bourge RC, Kirklin JK, Thomas K, Czerska B, Lee F, Kasper EK, et al. The emergence of co-morbid diseases impacting survival after cardiac transplantation, a ten year multi-institutional experience. Cardiac Transplant Research Database, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 167-8.
18. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 909-31.
19. Young JB, Hauptman PJ, Naftel DC, Ewald G, Aaronson K, Dec GW, et al. Determinants of early graft failure following cardiac transplantation, a 10-year, multi-institutional, multivariable analysis. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 212.
20. Young JB, Naftel DC, Bourge RC, Kirklin JK, Clemson BS, Porter CB, et al. Matching the heart donor and heart transplant recipient. Clues for successful expansion of the donor pool: a multivariable, multiinstitutional report. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 353-64.
21. Bennett LE, Edwards EB, Hosenpud JD. Transplantation with older donor hearts for presumed "stable" recipients: an analysis of the Joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 901-5.
22. Jarco J, Naftel DC, Shroyer TW, Kirklin JK, Bourge RC, Barr ML, et al. Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: a multiinstitutional study. The Cardiac Transplant Research Database Group. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13(4): 583-95; discussion 595-6.
23. Lazda VA. The impact of HLA frequency differences in races on the access to optimally HLA-matched cadaver renal transplants. The Medical Advisory Committee. *Transplantation* 1992; 53(2): 352-7.
24. Frist WH, Oyer PE, Baldwin JC, Stinson EB, Shumway NE. HLA compatibility and cardiac transplant recipient survival. *Ann Thorac Surg*. 1987; 44(3): 242-6.
25. Opelz G. Effect of HLA matching in heart transplantation. Collaborative Heart Transplant Study. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 1): 794-6.
26. De Mattos AM, Head MA, Everett J, Hosenpud J, Hershberger R, Cobanoglu A, et al. HLA-DR mismatching correlates with early cardiac allograft rejection, incidence, and graft survival when high-confidence level serological DR typing is used. *Transplantation* 1994; 27; 57(4): 626-30.

27. Lavee J, Kormos RL, Duquesnoy RJ, Zerbe TR, Armitage JM, Vanek M, et al. Influence of panel-reactive antibody and lymphocytotoxic crossmatch on survival after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991;10(6): 921-9; discussion 929-30.
28. Kerman RH, Kimball P, Scheinen S, Radovancevic B, Van Buren CT, Kahan BD, et al. The relationship among donor-recipient HLA mismatches, rejection, and death from coronary artery disease in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1994; 27; 57(6): 884-8.
29. Baumgartner WA. Infection in cardiac transplantation (abstract). *Heart Transplantation* 1983; 3: 75-80.
30. Stinson EB, Bieber CP, Griep RB, Clark DA, Shumway NE. Infectious complications after cardiac transplantation in man. *AnnIntern Med* 1971; 74: 22-36.
31. Smart F, Naftel DC, Costanzo M, Levine T, Pelletier G, Yancy C, et al. Risk factors for early, cumulative and fatal infections after heart transplantation: a multiinstitutional study. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 329-41.
32. Kirklin JK, Naftel DC, Levine TB, Bourge RC, Pelletier G, O'Donnell J, et al. Cytomegalovirus after heart transplantation. Risk factors for infection and death: a multi-institutional study. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 394-404.
33. Robin J, Ninet J, Trone F, Bonnefoy E, Neidecker J, Boissonat P, et al. Long term results of heart transplantation deteriorate more rapidly in patients over 60 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996; 10: 259-63.
34. Bourge RC, Naftel DC, Hill JA, Boehmer JP, Waggoner L, Kasper EK, et al. The emergence of co-morbid diseases impacting survival after cardiac transplantation: a ten year multi-institutional experience [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 167.
35. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK, Van Bakel AB, Jaski BE, Massin EK, et al. Heart transplant rejection with hemodynamic compromise: a multiinstitutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 813-21.
36. Herskowitz A, Soule LM, Ueda K, Tamura F, Baumgartner WA, Borkon AM. Arteriolar vasculitis on endomyocardial biopsy: a histologic predictor of poor outcome in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1987; 6: 127-36.
37. Rose EA, Smith CR, Petrossian GA, Barr ML, Reemitsma K. Humoral immune responses after cardiac transplantation: correlation with fatal rejection and graft atherosclerosis. *Surgery* 1989; 106: 203-8.
38. Bourge RC, Rodriguez ER, Tan CD. Cardiac Allograft Rejection. In: Kirklin JK, Young B, McGiffin DC eds. *Heart Transplantation*. Philadelphia Churchill Livingstone 2002; 464-520.
39. Betheda BT, Yuh DD, Conte JV, Baumgartner WA. Heart transplantation. In: Cohn LH, Edmunds LH, eds. *Cardiac surgery in the adult*. New York: McGraw-Hill Co 2003; 1427-9.

40. Subherwal S, Kobashigawa JA, Cogert G, Patel J, Espejo M, Oeser B. Incidence of acute cellular rejection and non-cellular rejection in cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 3171-2.
41. Chiristie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-sixth official adult heart transplant report -2009. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28(10): 1021-49.
42. Duquesnoy RJ, Zeevi A, Fung JJ, Paradis IL, Dauber JH, Griffith BP, et al. Stovin PGI Heart transplant pathology: The British Experience. *J Clin Pathol* 1985; 38: 146-59.
43. Bayezid Ö, Gölbaşı İ, Gülmez H. Kalp Transplantasyonu. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarıoğlu T, eds. *Kalp ve Damar Cerrahisi* Ankara: MN Medikal& Nobel 2004; 1091-113.
44. Ballester M, Carrio I. Noninvasive detection of acute heart rejection: The quest for the perfect test. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 249-55.
45. Carrio I. Heart transplantation. *International Congress Series* 2004; 124: 105-10.
46. Sternberg SS. *Diagnostic Surgical Pathology*. Fourth Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Vol 1, Chapter The Heart, Aretz HT 2004.
47. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. Ninth Ed. Mosby. Vol.2. Chapter Cardiovascular System 2004.
48. Sibley RK, Olivari MR, Ring WS, Bolman RM. Endomyocardial Biopsy in the Cardiac Allograft Recipients. A Review of 570 Biopsies. *Ann Surg* 1986; 203(2): 177-88.
49. Tan CD, Baldwin III WM, Rodriguez ER. Update on Cardiac Transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131: 1169-91.
50. Öztekin İ. Endomyokardial Biyopsilerde Akut Kardiak Rejeksiyonun Histopatolojisi Akdeniz Üni Tıp Fak Derg 1998; XV; 1-3.
51. Myerowitz PD, Gilbert E. *Myocardial Biopsy Following Heart Transplantation*. Futura Publishing Company 1987.
52. Trento A, Hardesty RL, Griffith BP, Zerbe T, Kormos RL, Bahnson HT. Role of the antibody to vascular endothelial cells in hyperacute rejection in patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 37-41.
53. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM. Registry of the international society for Heart and lung transplantation: twenty-third official adult heart transplantation report. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 869-79.
54. Boucek RJ, Gavin P, Keehn C, Cooper D, Asante-Korang A. An improved echocardiographic surveillance strategy following pediatric heart transplantation. *Circulation* 1999; 100(suppl I): 395.
55. Sagar KB, Hastillo A, Wolfgang TC. Left ventricular mass by M-mode echocardiography in cardiac transplant patients and acute rejection. *Circulation* 1981; 64(suppl II): 216-20.

56. Dubroff JM, Clark MB, Wong CYH. Changes in left ventricular mass associated with the onset of acute rejection after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1983; 3: 105-9.
57. Valentine HA, Hunt SA, Billingham ME. Increasing pericardial effusion in cardiac transplant recipients. *Circulation* 1989; 79: 603-9.
58. Ciliberto GR, Anjos MC, Gronda E. Significance of pericardial effusion after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1995; 76: 297-300.
59. Stempfle HU, Angermann CE, Kraml P. Serial changes during acute cardiac allograft rejection: Quantitative ultrasound tissue analysis versus myocardial histologic findings. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 310-7.
60. Angermann CE, Nassau K, Stempfle HU. Recognition of acute cardiac allograft rejection from serial integrated backscatter analyses in human orthotopic heart transplant recipients: comparison with conventional echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 140-50.
61. Masuyama T, Valentine HA, Gibbons R. Serial measurement of integrated backscatter in human cardiac allografts for the recognition of acute rejection. *Circulation* 1990; 81: 829-39.
62. Mills RM, Naftel DC, Kirklin JK. Heart Transplant rejection with hemodynamic compromise; a multi-institutional study of the role of endomyocardial cellular infiltrate. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 813-21.
63. Paulsen W, Magid N, Sagar K. Left ventricular function of heart allograft during acute rejection: An echocardiographic assessment. *J Heart Lung Transplant* 1985; 4: 525-9.
64. Dodd DA, Brady LD, Carden KA. Pattern of echocardiographic abnormalities with acute cardiac allograft rejection in adults: Correlation with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 1009-18.
65. Moidl R, Chertchik O, Simon P. Noninvasive monitoring of peak filling rate with acoustic quantification echocardiography accurately detects acute cardiac allograft rejection. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 194-201.
66. Ciliberto GR, Mascarello M, Gronda E. Acute rejection after heart transplantation: Noninvasive echocardiographic evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1156-60.
67. Little RE, Kay GN, Epstein AE. Arrhythmias after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 1989; 80(suppl III): 140-6.
68. Scott CD, Dark JH, McComb JM. Arrhythmias after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1061-3.
69. Avitall B, Payne DD, Connelly RJ. Heterotopic heart transplantation: Electrophysiological changes during acute rejection. *J Heart Lung Transplant* 1988; 7: 176-81.
70. Auer T, Schreier G, Hutten H. Paced epimyocardial electrograms for noninvasive rejection monitoring after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 993-8.

71. Warnecke H, Muller J, Cohnert T. Clinical heart transplantation without routine endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 1093-102.
72. Hammer C, Reichenspurner H, Ertel W. Cytologic and immunologic monitoring of Cyclosporin-treated human heart recipients. *Heart Transplant* 1984; 3: 228-32.
73. Wijngaard PH, Doornewaard WH, Van der Meulen A. Cytoimmunologic monitoring as an adjunct in monitoring rejection after heart transplantation: results of a 6-year follow-up in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplantation* 1994; 13: 869-75.
74. Fleischer KJ, Baumgartner WA. Heart Transplantation. In: L. Henry Edmunds Jr, editor. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: The McGraw-Hill Companies Inc 1997; 1411.
75. Wijngaard PLJ, Gimpel JA, Schuurman HJ. Monitoring rejection after heart transplantation: cytoimmunological monitoring on blood cells and quantitative birefringence measurements on endomyocardial biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1990; 43: 137-42.
76. Mansuroğlu D, Kırallı K, Güler M. Kalp transplantasyonunda red fenomeninin sitoimmünolojik monitörizasyon yöntemi ile izlenmesi. *GKDC Dergisi* 1998; 6: 369-78.
77. Kotylo PK, McCloskey DW, Moriarty A. Immunologic monitoring of the cardiac transplant patient. *Chest* 1988; 94: 834-6.
78. Bardakcı H, Küçükler Ş, Tarcan O. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan hastaların rejeksiyon takibinde sitoimmünolojik monitörizasyonun etkinliği. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002; 30: 486-92.
79. Dengler TJ, Zimmermann R, Braun K. Elevated serum concentrations of cardiac troponin T in acute allograft rejection after human heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 405-12.
80. Mullen JC, Bentley MJ, Scherr KD. Troponin T and I are not reliable markers of cardiac transplant rejection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 233-7.
81. Arques P, Bonet L, Vidal JF. Evaluation of the usefulness of the monoclonal antibody (AMA) uptake in the diagnosis of heart transplant rejection. *Rev Esp Med Nucl* 1999; 18: 190-6.
82. Cherry R, Nielsen H, Reed E, Reemtsma K, Suciu-Foca N, Marboe CC. Vascular (humoral) rejection in human cardiac allograft biopsies: relation to circulating anti-HLA antibodies. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 24-9.
83. Canby RC, Evanochko WT, Barrett LV. Monitoring the bioenergetics of cardiac allograft rejection using in vivo P331 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1067-74.
84. Smart FW, Young JB, Weilbaecher D. Magnetic resonance imaging for assessment of tissue reaction after heterotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 403-10.
85. Ho YL, Chen CL, Hsu RB. Assessment of the myocardial changes in the heart transplant recipients without evident acute myocardial rejection by integrated

- backscatter: comparison with simultaneous dobutamine stress echocardiography and (201) thallium spect. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 171-9.
86. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4: 85-90.
 87. Kisch B. Electron microscopy of the capillary wall. *Exp Med Surg* 1986; 14: 113-21.
 88. Wei CM, Heublein DM, Perella MA. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-9.
 89. Suga S, Nakao K, Hosoda K, Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-39.
 90. Raine AE, Erne P, Burgisser E. Atrial natriuretic peptide vs atrial pressures in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 31: 533-7.
 91. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 707-69.
 92. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003; 24: 341-56.
 93. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(3): 22-8.
 94. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267: 13928-32.
 95. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994; 134: 2505-15.
 96. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-31.
 97. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86: 1081-8.
 98. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 147: 725-32.
 99. Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME. Increased plasma natriuretic peptides reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884-90.
 100. Bergler Klein C, Klaar U, Rosenhenk R. Prognostic value of natriuretic peptides in asymptomatic and symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2002; (2): 640-7.
 101. Georges A, Forestier F, Vali N. Changes in B natriuretic peptide concentrations during cardiac valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 941-5.

102. Tsutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of left ventricular end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. *Am Heart J* 1989; 117: 599-606.
103. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
104. Spevack DM, Schwartzbard A. B-type natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin Cardiol* 2004; 27: 489-94.
105. Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma C. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996; 94: 308-15.
106. Sharma R, Anker SD. Immune and neurohormonal pathways in chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2002; 8: 23-8 and 48.
107. Sodian R, Lobe M, Schmitt C, Patopov EV. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory systems. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1942-9.
108. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U. Clinical applications of B-type natriuretic peptide testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 1710-8.
109. Potapov E, Hennig F, Wagner F, Volk H. Natriuretic peptides and Eselectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope dependent heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 899-905.
110. Jaagosild P, Dowson NV, Thoms C. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use and survival. Support Investigators. The study of understand prognosis and preferences for outcomes and risk of treatments. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1081-9.
111. James KJ, McCarthy PM, Thomas JD, Vargo R. Effect of implantable left ventricular assist device on neuroendocrine activation in heart failure. *Circulation* 1995; 92(2): 191-5.
112. Rowan RA, Billingham ME. Sustained myocardial hypertrophy seven years or more after heart transplantation: a morphometric study of endomyocardial specimens. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 350-2.
113. Frick M, Antretter H, Pachinger O, Pölzl G. Biomarker for diagnosis of rejection after heart transplantation. *Herz* 2010; 35(1): 11-6.
114. Hosenpud JD. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: rejection official report-2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; www.ishlt.org.
115. Gölbaşı İ, Belgi A, Bayezid Ö. Kalp transplantasyonunda akut rejeksiyon tanı ve tedavisi. *Kalp Transplantasyonu*. Editör Ömer Bayezid. Akd Üniv Yayın No: 86. 1.baskı 2003: 319-39.
116. Özbaran M, Yağdı T, Nalbantgil S, Hamulu A, Zoghi M, Deniz N. Kalp Transplantasyonu Sonrası Erken ve Geç Dönem Komplikasyonlar. *Türk. Göğ Kalp Cerr* 2002; 10(3): 149-54.

117. Faggian G, Forni A, Milano AD, Chiominto B, Walpoth BH, Scarabelli T, Mazzucco A. Antithymocyte globulin induction therapy in heart transplantation: prospective randomized study of high vs standard dosage. *Transplant Proc* 2010; 42(9): 3679-87.
118. Farge D, Julien J, Amrein C, Guillemain R, Vulser C, Mihaileanu S, et al. Effect of systemic hypertension on renal function and left ventricular hypertrophy in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1095-101.
119. Meyer R, Modry L, Norris M, Pearson G, Bentley M, Kohsal A, et al. Pretransplant Diabetes, Not Donor Age, Predicts Long-Term Outcomes in Cardiac Transplantation. *J Cardiac Surgery* 2006; (21): 117-24.
120. Süleymanlar G. Transplantasyon sonrası kullanılan immünosupressif ilaçlar. *Kalp Transplantasyonu*. Editör: Ömer Bayezid. Akd Üniv Yayın 2003; 86: 267-317.
121. Gürgün C, Nalbantgil S. Kalp Transplantasyonlu Hastalarda Ekokardiyografik Değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 434-40.
122. Gorcsan J III, Snow FR, Paulsen W. Echocardiographic profile of the transplanted human heart in clinically well recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 80-9.
123. Valentina HA, Appleton CA, Hatle L. Influence of recipient atrial contraction on left ventricular filling dynamics of the transplanted heart assessed by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1159-63.
124. Bouchart F, Derumeaux G, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Redonnet M, Soyer R. Conventional and total orthotopic cardiac transplantation: a comparative clinical and echocardiographical study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1997; 555-9.
125. Amende I, Simon R, Seegers A. Diastolic dysfunction during acute cardiac allograft rejection. *Circulation* 1990; 81: III 60-70.
126. Boucek MM, Mathis CM, Boucek RJ. Prospective evaluation of echocardiography for primary rejection surveillance after infant heart transplantation: comparison with endomyocardial biopsy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 66-73.
127. Gill EA, Borrego C, Bray BE. Left ventricular mass increases during cardiac allograft vascular rejection. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 922-6.
128. Czerska B, Hobbs RE, James KB. Clinical manifestation of acute vascular rejection in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: S46.
129. Romhilt DW, Doyle M, Sagar KB. Prevalence and significance of arrhythmias in long term survivors of cardiac transplantation. *Circulation* 1982; 66 (I): 219-23.
130. Costanzo R, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 914-56. www.ishlt.org/ContentDocuments.
131. Ganji MR, Broumand B. Acute Cellular Rejection. *IJKD* 2007; 1: 54-6 .

132. Myara I, Atger V, Cosson C. Simultaneous determination of serum neopterin and C-reactive protein as markers of infection in heart-transplant recipients. *Clin Chem* 1989; 35: 1258-9.
133. Gelder T, Balk A, Zondervan B, Maat B, Mochtar B, Meer P, Weimar W. C-reactive protein in the monitoring of acute rejection after heart transplantation. *J Transplant International* 1998; 11: 361-4.
134. Shaw S, Fildes M, James Y, Nizar W, Simon G. Does Brain Natriuretic Peptide Interact With the Immune System After Cardiac Transplantation. *Transplantation* 2007; 84: 1377-81.
135. Arora S, Gullestad L, Wergeland R, Simonsen S, Holm T, Hognestad A, et al. Probrain Natriuretic Peptide and C-Reactive Protein as Markers of Acute Rejection, Allograft Vasculopathy, and Mortality in Heart Transplantation. *Transplantation* 2007; 83: 1308-15.
136. Cuppoletti A, Roig E, Pérez-Villa F, Marin JL, Orús J, Vallejos I, et al. Value of NT-proBNP Determinations in the Follow-Up of Heart Transplantation. *J Transplantation Proceed* 2005; 37: 4033-5.
137. Garrido I, Domingo A, Nicolás F, Maria J, González C, Fernández S, et al. Usefulness of Serial Monitoring of B-Type Natriuretic Peptide for the Detection of Acute Rejection After Heart Transplantation. *American Journal of Cardiology* 2009; 8;103: 1149-53.